

Междисциплинарный экспертный совет
Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ),
Российской ассоциации по генитальным инфекциям
и неоплазии (РАГИН),
Ассоциации медицинских микробиологов (АММ),
Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым
преимущественно половым путем «ЮСТИ РУ»

КЛИНИКО-МЕТОДИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ ИЗ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ ЖЕНЩИН

Под редакцией Е.Ф. Кира

Издание 3-е, исправленное и дополненное



Медицинское информационное агентство
Москва
2025

УДК 618.1
ББК 57.15
К49

К49 Клинико-методическое руководство по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин / В.Н. Серов [и др.] ; Под ред. Е.Ф. Кира. — Изд. 3-е, испр. и доп. — Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2025. — 200 с. : ил.

ISBN 978-5-907098-75-6

Клинико-методическое руководство (КМР) так же, как и два предыдущих (Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, 2014, 2019), построено по синдромальному принципу. Оно разработано ведущими экспертами Российской Федерации в области акушерско-гинекологических, урологических и дерматовенерологических инфекций, клинической микробиологии, иммунологии, лабораторной диагностики. Это первый коллективный труд, объединивший членов неправительственных общественных организаций — РОАГ, РАГИН, АММ, ЮСТИ РУ, при участии АСЭГ, ОФФПТ, ведущих специалистов по профилю «акушерство и гинекология» и «дерматовенерология» федеральных округов России, государственных университетских, академических и исследовательских учреждений и профессиональных медицинских организаций.

Для акушеров-гинекологов, дерматовенерологов, урологов, микробиологов, иммунологов, врачей других специальностей, клинических ординаторов, аспирантов, студентов старших курсов медицинских вузов.

УДК 618.1
ББК 57.15

ISBN 978-5-907098-75-6

- © Российское общество акушеров-гинекологов, 2025
- © Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазии, 2025
- © Ассоциация медицинских микробиологов, 2025
- © Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым преимущественно половым путем «ЮСТИ РУ», 2025
- © Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2025

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

**Междисциплинарный экспертный совет
Российского общества акушеров-гинекологов
(РОАГ),
Российской ассоциации по генитальным
инфекциям и неоплазии
(РАГИН),
Ассоциации медицинских микробиологов
(АММ),
Гильдии специалистов по инфекциям,
передаваемым преимущественно половым путем
«ЮСТИ РУ»**

Председатели:

В.Н. Серов, Е.Ф. Кира, Т.В. Припутневич,
И.И. Баранов, М.А. Гомберг.

Авторы-эксперты:

И.А. Аполихина (Москва), Н.В. Артымук (Кемерово),
Г.Р. Байрамова (Москва), В.Ф. Беженарь (Санкт-Петербург),
Т.Е. Белокриницкая (Чита), Е.С. Ворошилина (Екатеринбург),
Н.В. Зароченцева (Москва), А.В. Колсанова (Самара),
В.В. Муравьева (Москва), В.Н. Прилепская (Москва),
А.М. Савичева (Санкт-Петербург), Н.И. Чернова (Москва),
Е.В. Ших (Москва).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	6
Термины и понятия	8
Введение	11
Глава 1. Цервико-вагинальная жидкость как биологический субстрат. Физиологические и патологические влагалищные выделения, их основные характеристики. Нормобиота женского полового тракта.....	19
1.1. Влагалищная жидкость.....	19
1.2. Биохимические и биологические свойства влагалищной жидкости у здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста	20
1.3. Состав нормальной микробиоты женских половых путей в репродуктивном возрасте	24
Глава 2. Общие принципы и методы лабораторной диагностики инфекций женских половых органов	28
2.1 Клинический преаналитический (внелабораторный) этап	28
2.2. Общие требования к получению, транспортировке и хранению образцов биологических материалов.....	29
2.3. Процедуры взятия образцов биологического материала	29
2.4. Микроскопическое исследование	33
2.5. Методы молекулярной диагностики — ПЦР в реальном времени	34
2.6. Культуральные методы выявления микроорганизмов	36

Глава 3.	Сексуально-трансмиссионные инфекции (инфекции, передаваемые половым путем (ИППП)) как причина вагинальных выделений	37
3.1.	Гонорея	37
3.2.	Трихомоноз	44
3.3.	Хламидийная инфекция.....	55
3.4.	Инфекции, обусловленные <i>Mycoplasma genitalium</i>	62
Глава 4.	Нетрансмиссионные сексуальные инфекции (инфекции, не связанные с половой передачей).....	67
4.1.	Бактериальный вагиноз.....	67
4.2.	Вульвовагинальный кандидоз.....	103
4.3.	Аэробный/десквамативный (неспецифический) вагинит	127
Глава 5.	Смешанные вульво-вагинальные инфекции.....	137
Заключение		141
Приложение 1.	Взятие, транспортировка и хранение образцов клинического материала для лабораторного исследования	142
Приложение 2.	Рекомендуемый бланк заключения по результатам микроскопического исследования	144
Приложение 3.	Комбинированные препараты, зарегистрированные в РФ	146
Приложение 4.	Список препаратов, включенных в рекомендованные или альтернативные схемы лечения	147
Приложение 5.	Список перспективных препаратов, ИМН и БАД, описанных в текстовых модулях	148
Литература		149
Список экспертов		197

СОКРАЩЕНИЯ

АВ	— аэробный вагинит
АММ	— Ассоциация медицинских микробиологов
АСЭГ	— ассоциация специалистов по эстетической гинекологии
БАД	— биологически активная добавка
БВ	— бактериальный вагиноз
БВАБ	— бактериальный вагиноз-ассоциированные бактерии
ВВК	— вульвовагинальный кандидоз
ВЖ	— влагалищная жидкость
ВЗОМТ	— воспалительные заболевания органов малого таза
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	— вирус простого герпеса
ВПЧ	— вирусы папилломы человека
ВПЧ-ВКР	— вирусы папилломы человека высокого канцерогенного риска
ГЭ	— геномный эквивалент
ИМН	— изделие медицинского назначения
ИППП	— инфекции, передаваемые половым путем
КИ	— клинические исследования
КК	— ключевые клетки
КМР	— клинико-методическое руководство
КОК	— комбинированные оральные контрацептивы
КР	— клинические рекомендации
МАНК	— метод амплификации нуклеиновых кислот
МИК	— минимальная ингибирующая концентрация

МК	— молочная кислота
МКБ	— Международная классификация болезней
МНН	— международное непатентованное наименование
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
МСМ	— мужчины, имеющие секс с мужчинами
ОФФПТ	— общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии
ПМЯЛ	— полиморфноядерные лейкоциты
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РАГИН	— общероссийская общественная организация «Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазии»
РВБК	— рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
РОАГ	— общероссийская общественная организация «Российское общество акушеров-гинекологов»
РТ	— ретикулярные тельца
СД	— сахарный диабет
СТИ	— сексуально-трансмиссионные инфекции
УДД	— уровень достоверности доказательств
УПМ	— условно-патогенные микроорганизмы
УУР	— уровень убедительности рекомендаций
ФР	— фактор риска
ЭК	— эпителиальные клетки
ЭТ	— элементарные тельца
ЮСТИ РУ	— гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым преимущественно половым путем
C.	— <i>Candida</i>
C. albicans	— <i>Candida albicans</i>
CDC	— Centers for Disease Control and Prevention, Центр по контролю и профилактике заболеваний США
CST	— communities state types, состояние бактериальных сообществ
ISSVD	— International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (Международное общество по изучению заболеваний вульвы и влагалища)
FDA	— Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств
Th	— Т-хелперы

ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ

Микроэкосистема (микрокосм) влагалища — уникальная многовидовая полузакрытая система, соответствующая микробиоценозу, ограниченному эпителиальным покровом влагалища и влагалищной частью шейки матки. Сообщается с одной стороны посредством цервикального канала с полостью матки, с противоположной стороны — через интроитус с внешней средой. Состоит из эпителиальной оболочки влагалища и шейки матки, влагалищной жидкости, разнообразного сообщества микроорганизмов. Характеризуется определенными биологическими, биофизическими и биохимическими параметрами.

Микроценоз (микробиоценоз, синузия) влагалища — экологически и пространственно обособленная сбалансированная часть микробиоценоза человека, состоящая из микроорганизмов нескольких генетически близких типов, связанных между собой общими требованиями к среде обитания, нередко в значительной степени создаваемой самой совокупностью микроорганизмов, составляющих микробиоценоз. Обладает пищевыми ресурсами и способностью к саморегулированию. Микробиоценоз влагалища — это динамическая система, компоненты которой взаимосвязаны.

Влагалищная жидкость (ВЖ) — жидкая часть вагинального биотопа, представляющая собой определенную нестерильную биологическую жидкость, которая состоит из транссудата, жидкости из фаллопиевых труб и полости матки, цервикальной слизи. ВЖ содержит слущенные клетки вагинального эпителия, некоторые фор-

менные элементы крови, микроорганизмы. В некоторых случаях во влагалищную жидкость могут попадать капли мочи, секрет скинновых и бартолиниевых желез.

Микробиота влагалища — эволюционно сформированная совокупность микроорганизмов, обитающих во влагалище в нормальных физиологических условиях у здоровой женщины, примерно постоянная для женщин одного возраста. На протяжении жизни от рождения до постменопаузы микробиота влагалища несколько раз меняется.

В состав нормальной микробиоты влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста входит большое количество *Lactobacillus spp.*, из которых главную роль играют протективные виды, продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. iners*, а также *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. celibiosus* и др., количество которых в вагинальной жидкости достигает 10^7 – 10^9 КОЕ/мл.

Микробиота влагалища также включает большое число условно-патогенных микроорганизмов, способных вызвать инфекционно-воспалительное заболевание женских половых органов.

Микробиом — это совокупность микроорганизмов и их генов, которые формируют «второй геном» у людей, обеспечивают экологическое взаимодействие между собой и с окружающей средой, расширяют генетические и функциональные способности генома человека.

Биопленки — это физические структуры с уникальными характеристиками, образуемые связанными с поверхностями микробными сообществами. Способность бактерий формировать биопленки является существенным фактором патогенности. Образование биопленок — это одна из основных стратегий, повышающих выживание бактерий в окружающей среде. Образование биопленок повышает устойчивость бактерий к антибактериальным средствам, pH среды, действию иммунитета.

Пребиотик (*prebiotic*) — физиологически функциональный пищевой ингредиент в виде вещества или комплекса веществ, обеспечивающий при систематическом употреблении в пищу человеком в составе пищевых продуктов благоприятное воздействие на организм человека в результате избирательной стимуляции роста и/или повышения биологической активности нормальной микробиоты кишечника, влагалища, кожных покровов и др.

Пробиотики (*probiotic*) — это биологические препараты, содержащие живые микроорганизмы в управляемом достаточном количестве, благодаря которым поддерживается оптимальный уровень здоровья хозяина. При их назначении в адекватных количествах оказывается благотворное влияние на состояние макроорганизма путем изменения свойств нормальной микробиоты.

Постбиотики — это неживые бактериальные продукты или продукты метаболизма пробиотических микроорганизмов, которые обладают биологической активностью в отношении организма-хозяина. Постбиотики вырабатываются в процессе жизнедеятельности полезных микроорганизмов. При поступлении в организм постбиотики имитируют полезный эффект пробиотиков. Использование метаболитов бактерий рассматривается как новое направление воздействия на кишечную микробиоту.

Синбиотик — сочетание или комплекс про- и пребиотиков. Синбиотики обычно используются в составе препаратов (БАД) или продуктов. Поскольку в результате полезные бактерии поставляются в организм сразу с «питанием» для них, такое сочетание позволяет пробиотику более быстро и полноценно давать полезный эффект.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время врачи сталкиваются с увеличением объема медицинской информации, что должно привести их к большей осведомленности и улучшению качества оказания медицинской помощи. Чтобы принять решение о выборе терапии у конкретных больных, полученную информацию надо тщательно проанализировать, критически оценить, обобщить, сделать выводы, но это требует времени, которым врачи не всегда располагают. Систематизация имеющейся научной информации (данных клинических исследований с различной степенью доказательности) в виде клинических протоколов, стандартов, регламентов, рекомендаций, руководств может быть очень полезной для улучшения качества оказания медицинской помощи.

Ключевыми документами, призванными оптимизировать работу врачей, являются клинические рекомендации (КР) по диагностике и лечению тех или иных состояний и заболеваний. Клинические рекомендации — это четкие положения, составленные коллективами экспертов с учетом новейших научных достижений в помощь практическим врачам и пациентам для принятия адекватных решений в диагностической и лечебной тактике. Подобные документы носят рекомендательный характер и не могут заменить профессиональное мышление врача, при этом ответственность за целесообразность применения рекомендаций в условиях конкретной клинической ситуации всегда лежит на лечащем враче. Однако

в конфликтных ситуациях (в случае судебных разбирательств) врач всегда может прибегнуть к клиническим рекомендациям и рассчитывать на поддержку авторского коллектива последних, что может влиять на исход судебного процесса. Клинические рекомендации обязательны к использованию с 1 января 2025 г.

Данное руководство отличается от клинических рекомендаций, принятых в настоящее время Министерством здравоохранения РФ по инфекционно-воспалительным заболеваниям женских половых органов, однако не противоречит им и не является альтернативой. Более того, за основу руководства взяты существующие клинические рекомендации по отдельным нозологическим формам. Единственное отличие заключается в том, что данное руководство построено по синдромальному принципу, а именно: синдром патологических вагинальных выделений взят как основа, и далее рассматриваются многие заболевания и состояния, связанные с ним, а также дифференциальная диагностика, лечение, профилактика.

Документ основан на систематических обзорах литературы и метаанализах, доступных в интернет-ресурсах PubMed, Medline, Cochrane Library, а также в списках литературы, цитированных в научных статьях и обзорах. Основные рекомендации по диагностике и лечению сопровождаются высоким уровнем доказательности данных. При подготовке рекомендаций применяли классификацию категорий надежности доказательств [1, 2], используемую Формулярным комитетом Российской академии наук и в Российской системе стандартизации в здравоохранении (табл. 1, 2).

Таблица 1

Классификация доказательности научных исследований

Шкала	Уровень убедительности доказательств	Соответствующие виды исследований
А	Сильная рекомендация. Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)	Высококачественный систематический обзор, метаанализ. Большие рандомизированные клинические исследования (РКИ) с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами

Шкала	Уровень убедительности доказательств	Соответствующие виды исследований
В	Условная рекомендация. Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение (при этом не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)	Небольшие РКИ с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок. Большие проспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования. Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения
С	Слабая рекомендация. Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств (отсутствие доказательств надлежащего качества — все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)	Ретроспективные сравнительные исследования. Исследования на ограниченном числе больных или отдельных больных без контрольной группы. Личный неформализованный опыт экспертов

Таблица 2

**Оценка степени достоверности клинических рекомендаций,
разработанных на основе систематических обзоров**

Степень достоверности клинических рекомендаций	Соотношение преимуществ и недостатков	Структура оригинальных КИ и их методологическое качество	Комментарий
1А	Очевидное	РКИ без существенных недостатков	Достоверные КР; безоговорочно применимы у большинства больных в большинстве клинических ситуаций
1В	Очевидное	РКИ с существенными недостатками (неоднородность результатов, методологические ограничения)	Достоверные КР; вероятнее всего, применимы у большинства больных
1С+	Очевидное	РКИ, тематика которых строго соответствует клиническому вопросу, отсутствуют, но можно быть уверенным в применимости результатов РКИ по сходной тематике либо наблюдательных КИ	Достоверные КР; применимы у большинства больных в большинстве клинических ситуаций

Продолжение ⇨

Окончание табл. 2

Степень достоверности клинических рекомендаций	Соотношение преимуществ и недостатков	Структура оригинальных КИ и их методологическое качество	Комментарий
1С	Очевидное	Обсервационные КИ	Достоверность КР промежуточная, она может измениться при более обоснованных данных
2А	Неочевидное	РКИ без существенных недостатков	Достоверность КР промежуточная, выбор наилучшей тактики решения может измениться в зависимости от клинической ситуации, предпочтений больного или ценностной ориентации общества
2В	Неочевидное	РКИ с существенными недостатками (неоднородность результатов, методологические ограничения)	Достоверность КР низкая; у некоторых больных в некоторых ситуациях более эффективными могут оказаться другие подходы к лечению
2С	Неочевидное	Обсервационные КИ	Недостоверные КР; другие подходы могут быть не менее эффективными

Таким образом, то, что доказано в хорошо спланированных клинических исследованиях, т.е. отмечено высокой степенью доказательности (**А**), должно рассматриваться как обязательное для исполнения. При отсутствии данных с высоким уровнем доказательности учитывали согласованное мнение экспертов. В таких случаях рекомендацию обозначали степенью доказательности **С**.

Клиническое руководство отличается от стандартов медицинской помощи. Последние представляют собой перечисление видов помощи, которую должны получать пациенты. В идеале стандарты медицинской помощи и протоколы ведения больных, т.е. документы, на основании которых планируются основные требования к объему и качеству медицинской помощи в рамках государственных гарантий, должны разрабатываться на основании клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ [3].

Таким образом, КР являются ключом к повышению эффективности лечения и созданию государственных программ по улучшению качества оказания медицинской помощи. Их можно рассма-

тривать как связующее звено между научными исследованиями и повседневной практикой.

КМР представляет собой краткую квинтэссенцию знаний о проблеме патологических белей на настоящий момент, но, безусловно, все представленные в нем рекомендации могут быть дополненными, пересмотренными и измененными по мере накопления научных знаний. Как правило, пересмотр рекомендаций происходит 1 раз в 2–3 года. Предыдущее издание датировано 2019 г. За прошедший период не только появились новые препараты для лечения вагинальных инфекций, но значительно обновилась доказательная база по ряду вопросов, что нашло отражение в третьем издании клиническо-методического руководства с учетом большого опыта прежде всего отечественных врачей-исследователей.

Методология разработки клинико-методического руководства

Клинико-методическое руководство по оказанию медицинской помощи пациенткам с синдромом патологических выделений из половых путей составлено в соответствии с требованиями о разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, часть 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; а также Приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 сентября 2023 № 507н «О внесении изменений в порядок и сроки разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н, и порядок и сроки одобрения и утверждения клинических рекомендаций, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 104н».

Целевая аудитория данного КМР — врачи:

- акушеры-гинекологи;
- дерматовенерологи;
- урологи;
- микробиологи;
- иммунологи.

В *табл. 3–5* представлены специальные шкалы уровней достоверности доказательств для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации заболеваний. Сведения об уровнях убедительности доказательств представлены в *табл. 1*.

Таблица 3

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)
для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или не рандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 4

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)
для методов профилактики, лечения и реабилитации
(профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 5

**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР)
для методов профилактики, лечения и реабилитации
(профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

Уровень убедительности рекомендаций	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)

В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества — все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинико-методического руководства

Механизм обновления КМР предусматривает систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Основные опубликованные руководства, документы и монографии, которые были использованы при подготовке третьего издания КМР:

- Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)¹ [4];
- Руководство по лечению инфекций, передаваемых половым путем, Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США, 2021 (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2021) [6];
- Европейское руководство по ведению пациенток с выделениями из влагалища, Международный союз по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI), Всемирная организация здравоохранения (WHO), 2018–2021 [7];
- Клинические рекомендации по лечению заболеваний, передаваемых половым путем, Центр по контагиозным заболеваниям и инфекционному контролю министерства здравоохранения Канады, 2016 (Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections, 2016) [8];
- *Купа Е.Ф.* Бактериальный вагиноз. — М.: МИА, 2012. — 472 с. [9];

¹ В настоящее время ВОЗ разработана новая МКБ-11, которая принята на 72-й Всемирной ассамблее здравоохранения в 2019 г. и вступила в действие с 1.01.2022 (<https://icd.who.int/>) [5].

- Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища / пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2009. — 544 с. [10];
- Гинекология: Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 1008 с. [11];
- Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с. [12].
- Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. — М.: РОАГ, 2019. — 56 с. [13].
- Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».
- *Vieira-Baptista P., Stockdale C.K., Sobel J.* (eds). International Society for the Study of Vulvovaginal Disease recommendations for the diagnosis and treatment of vaginitis. — Lisbon: Admedic, 2023.
- Recommendations for the treatment of *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Candida albicans*, bacterial vaginosis and human papillomavirus (anogenital warts) [Internet]. — Geneva: World Health Organization; 2024. PMID: 39116264.)

Глава 1

ЦЕРВИКО-ВАГИНАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ КАК БИОЛОГИЧЕСКИЙ СУБСТРАТ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ВЛАГАЛИЩНЫЕ ВЫДЕЛЕНИЯ, ИХ ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ. НОРМОБИОТА ЖЕНСКОГО ПОЛОВОГО ТРАКТА

1.1. Влагалищная жидкость

Организм человека на 90–92% состоит из воды. К наиболее изученным биологическим жидкостям нашего тела относятся кровь, моча, желудочный сок, ликвор, молоко, сперма и многие другие. В то же время о содержимом влагалища, цервикального канала, матки, маточных труб как о биологических жидкостях имеется очень мало сведений. Как показали некоторые исследования, вагинальная жидкость (ВЖ) в норме имеет строгие биофизические и биохимические параметры, что в целом и обеспечивает гомеостаз и защиту от патогенных микробов [9]. Скапливающаяся во влагалище жидкость не только является продуктом трансудации через вагинальную слизистую оболочку, но и содержит секрет матки и эндоцервикса.

Нормальные вагинальные выделения не имеют специального названия. В России распространен термин «бели», который происходит, вероятно, от прилагательного «белый» [9]. Бели (*лат. fluor albus* — истечение; *греч. leucorrhoea*, *leuco* — белый, *rrhoea* — истечение) — патологические выделения из половых органов женщины. В зарубежной литературе широко пользуются термином «лейкоррея», под которым понимают истечение белой жидкой субстанции в количествах, превышающих нормальные. Бели наблюдаются при воспалительных заболеваниях и опухолях половых органов, эндокринных расстройствах и т.д. Различают вестибулярные,

влагалищные, шейечные, маточные и трубные бели. Эта жидкость состоит из трансsudата (включая некоторые форменные элементы — лейкоциты, моноциты и др.), цервикальной слизи, секрета полости матки и маточных труб, эксfolиированных (слущенных) клеток вагинального и/или цервикального эпителия, а также в некоторых случаях — выделений вульвы, больших желез преддверия влагалища, скиневых желез, капель мочи. Учитывая, что влагалищное содержимое на 98% состоит из жидкостного компонента, его правомочно считать биологической жидкостью.

Во влагалище обнаружены белки, липиды, углеводы, микроэлементы, витамины, иммунные комплексы, большое представительство микроорганизмов и другие биологические вещества, играющие важную роль в поддержании локального гомеостаза и защите от патогенных микробов.

В норме ВЖ лишь немного увлажняет интроитус, как правило, не выходя за его пределы. При отсутствии каких-либо заболеваний процесс образования влагалищного содержимого относительно постоянен и количественно составляет в сутки от $0,76 \pm 0,004$ до $4,5 \pm 0,12$ мл [9]. При половом возбуждении продукция ВЖ увеличивается. Количественное увеличение жидкости происходит благодаря притоку крови во влагалищное венозное сплетение с последующей транссудацией, выделения могут увеличиваться при некоторых гормонозависимых состояниях (преовуляторный период, беременность), а также при сексуальном возбуждении. Ненормальные влагалищные выделения чаще всего ассоциируются с зудом, жжением вульвы, болезненностью и диспареунией.

1.2. Биохимические и биологические свойства влагалищной жидкости у здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста

Все полые органы человека являются резервуаром для соответствующих биологических жидкостей (желудочный сок, содержимое кишечника, моча и др.), имеющих строго определенные параметры рН, микроэлементного, белкового, углеводного, липидного и др. составов. ВЖ — это интегральная среда, по составу которой, в том числе и микробных метаболитов, можно судить о состоянии всех отделов женской репродуктивной сферы, включая микробиоценозы,

прогнозировать развитие и исход воспалительных заболеваний. Кроме того, по ряду некоторых биохимических и биофизических показателей становится реальным понимание закономерностей формирования патологических процессов, на основании чего появляется возможность разработки новых подходов в лечении заболеваний женской репродуктивной системы.

ВЖ содержит органические и неорганические вещества. Среди электролитов обнаруживаются ионы Na^+ , K^+ , Mg^{2+} и хлориды. Их содержание оказывает регулирующее воздействие на трансудацию веществ через слизистую оболочку влагалища [14]. Концентрации Na^+ , K^+ , хлоридов и некоторых других элементов значительно отличаются от показателей в плазме крови. Содержание Ca^{2+} и K^+ во ВЖ в 6 раз, ионов Mg^{2+} в 4 раза выше, а уровень Na^+ и хлоридов составляет соответственно 46% и 61% от соответствующих показателей в плазме [15, 16]. Эти соотношения электролитов между ВЖ и плазмой крови обусловлены трансудацией, благодаря чему происходит выравнивание градиента концентраций, что обеспечивает нормальное функционирование влагалища и репродуктивной системы в целом. Сам процесс трансудации носит пассивный характер. Вагинальный эпителий активно реабсорбирует ионы Na^+ и воду, вследствие чего и формируется трансвагинальная разница потенциалов — один из важнейших биофизических показателей влагалища, во многом определяющий физиологические соотношения количества ВЖ и состава ее микробиоты [14].

Большую роль в регуляции метаболизма и полноценности биохимических процессов вагинального эпителия выполняют микроэлементы — железо, медь, цинк, кобальт и др. На обмен микроэлементов в организме женщины влияют половые гормоны.

Во ВЖ имеются метаболиты, связанные с белковым, углеводным, липидным, водно-электролитным и минеральным обменами. Белок во влагалище появляется путем трансудации, его среднее количество составляет 18 мг/л.

При электрофоретическом разделении определяются альбумин, α -1-антитрипсин, α -2-гаптоглобин, α -2-макроглобулин, β -липопротеиды, орозомукоид, церулоплазмин, а также иммуноглобулины групп А, G, М, лактоферрин и трансферрин. Эти белки представляют собой самостоятельную систему естественного иммунитета. Установлено, что железо, связанное с лактоферрином, может играть определенную роль в генерации активных форм кислорода ацидофильной

микробиотой влагалища. Лактоферрин способствует удержанию железа в кислом диапазоне pH. Так, при БВ происходит 30-кратное повышение содержания трансферрина во влагалищной жидкости [9].

α -2-гаптоглобин, α -2-макроглобулин, β -липопротеиды, орозомикоид и иммуноглобулин группы М продуцируются железами эндометрия. IgA и IgG поступают во влагалище из крови или частично синтезируются в слизистой оболочке влагалища. Эти белки участвуют в формировании неспецифического иммунитета влагалища и обеспечивают защиту от болезнетворных микроорганизмов [17]. При БВ выявлено уменьшение концентрации IgA, SIgA, IgG и увеличение концентрации IgM.

Мочевина и глюкоза в ВЖ являются одновременно питательными субстратами для микроорганизмов, но также выступают и как осмотически активные вещества, во многом определяя водно-электролитный баланс ВЖ. При снижении концентрации этих веществ наблюдается компенсаторное повышение концентрации ионов K^+ , что влечет за собой задержку воды. Средние значения концентрации мочевины в ВЖ приблизительно в два раза превышают показатели в сыворотке крови. Содержание мочевины в ВЖ в середине второй и в середине первой фаз составляет 21 и 10 мг/г соответственно.

Глюкоза образуется в результате гидролитического расщепления гликогена, который в норме в большом количестве содержится в клетках поверхностного слоя эпителия влагалища. Эта реакция протекает под действием фермента амилазы, активность которой также определена в ВЖ. Образующаяся молочная кислота в обратной лактатдегидрогеназной реакции превращается в пировиноградную кислоту, которая и используется эпителием в процессах глюконеогенеза и в дальнейшем для ресинтеза гликогена.

Молочная, уксусная, а также летучие жирные кислоты с короткой углеводной цепочкой (C_3-C_6) также являются важными составляющими содержимого влагалища. Они образуются из углеводов, попадающих в ВЖ из клеток эпителия. Лактобациллы ферментируют углеводы до алифатических жирных кислот. Эти кислоты являются нормальной физиологической составляющей ВЖ и обеспечивают поддержание кислотности влагалищного содержимого. В норме pH соответствует кислому диапазону и находится в пределах 3,5–4,5, прежде всего за счет молочной кислоты.

Молочная кислота является важным биологическим веществом, обладает антисептическим и иммунокорригирующими свойствами. При БВ изменяется кислотный состав содержимого влагалища. Выявлено повышение уровня ацетата, пропионата, бутирата и сукцината и значительное снижение содержания молочной кислоты.

Во ВЖ определены 13 аминокислот: аланин, аргинин, аспарагиновая кислота, глицин, гистидин, лейцин, изолейцин, пролин, серин, таурин, треонин, триптофан и валин. Количественно содержание аминокислот находится близко к значениям в плазме крови, однако уровни содержания глутаминовой кислоты и цистеина имеют тенденцию к повышению.

В состав ВЖ входят микроорганизмы, которые, с одной стороны, определяют состав ВЖ, но с другой — их жизнедеятельность и жизнеобеспечение во многом зависят от ее биохимического состава.

Содержимое влагалища является индикатором физиологических и патологических состояний в области женской половой сферы. Количественный и качественный состав ВЖ может изменяться при различных заболеваниях, а также под воздействием нерационального применения антибиотиков широкого спектра действия, при «гормональном стрессе», связанном с абортom, под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды и пр.

В процессе метаболизма анаэробных микроорганизмов образуется ряд веществ, относящихся к классу летучих аминов (метиламин, диметиламин, триметиламин, фенилэтиламин, изобутиламин, путресцин, кадаверин) [18] и летучие короткоцепочечные жирные кислоты [19]. Эти соединения имеют неприятный аммиачный запах (гнилой рыбы). В норме эти соединения присутствуют во ВЖ, но в очень малых концентрациях. При БВ и трихомонозе летучие амины определяются в 90,6 и 80% случаев соответственно.

Одним из маркеров БВ является фермент пролин-аминопептидаза, обнаруживаемый в 95% случаев; в норме активность этого фермента не определяется [20]. Также во влагалище обнаруживается сиалидаза (нейраминидаза) и муциназа [21]. Сиалидаза является продуктом метаболизма бактероидов, хламидий, гарднерелл, мобилинкус, микоплазмы [22]. Сиалидаза обеспечивает способность микроорганизмов разрушать ткани и способствует их проникновению в ткани. Отмечено, что у больных БВ активность этого фермента повышается в 84% случаев до 9,8 U, а в норме или после

успешного лечения она практически не определяется ($p < 0,001$). Муциназа рассматривается как наиболее специфичный для БВ фермент. Его высокая активность связана только с присутствием характерных для БВ микроорганизмов [22].

1.3. Состав нормальной микробиоты женских половых путей в репродуктивном возрасте

Микробиота женского полового тракта весьма разнообразна и имеет отличия в зависимости от локализации. Собственную микробиоту имеют вульва, влагалище, цервикальный канал, полость матки, маточные трубы и даже яичники. Во влагалище здоровых женщин преобладают *Lactobacillus spp.* Они ферментируют глюкозу и мальтозу вагинального эпителия, в результате чего образуется молочная кислота и pH вагинальной жидкости (ВЖ) поддерживается на уровне 3,8–4,5. Лактобациллы обладают сильной адгезионной способностью к вагинальным эпителиоцитам, а также выделяют бактериоцин [23], который ингибирует пролиферацию других микроорганизмов и обеспечивает тем самым конкуренцию с патогенами за жизненное пространство и поглощение питательных веществ [24]. Женская генитальная микробиота регулируется такими факторами, как возраст, менструальный цикл, половые стероидные гормоны, география проживания, раса, жизненные привычки, иммунитет и генетический полиморфизм. Лактобациллярная микробиота является доминантным признаком репродуктивного здоровья [9].

Нормальная микробиота вульвы, влагалища, цервикального канала и полости матки

Преддверие влагалища, сама вагина, цервикальный канал и полость матки представляют собой единый генитальный тракт. Но это различные микроэкологические ниши, отличающиеся не только размерами, эпителиальным покровом, биохимическими параметрами, но и составом микробиоты. Микробиота женского полового тракта составляет 9% всей микробиоты женщины.

Вульва. Микробиота вульвы играет важную роль в поддержании здоровья, защите от патогенов и поддержании местного иммунитета. Она включает бактерии, грибы, вирусы и другие микроорганизмы. Бактериальный состав кожи вульвы состоит из несколь-

ких родов, включая *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus* и *Prevotella*. Предполагают, что состав микробиома вульвы сходен с соответствующей вагинальной микробиотой. Тем не менее микробиом вульвы имеет более высокое разнообразие с комменсалами кожного и кишечного происхождения. Микробиом вульвы еще мало изучен, но представляет собой многообещающее поле для исследования потенциальных связей в этиологии заболеваний вульвы и возможностей для их терапии [25].

Влагалище. Микробиота влагалища более богата в видовом составе, чем микробиота цервикального канала. В репродуктивном периоде доминирующими микроорганизмами влагалища являются лактобациллы, которые разделены на пять типов по системе CST («communities state types») — состояние бактериальных сообществ [26]. Для четырех из них — CST I–III и CST V — характерно преобладание лактобацилл: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii* соответственно, тогда как CST IV представляет собой гетерогенную группу сочетания разнообразных факультативных или строго анаэробных бактерий с низким содержанием или отсутствием лактобацилл [27–29]. CST IV делится на CST IV-A, IV-B и IV-C. CST IV-A содержит *Anaerococcus*, *Prevotella*, *Corynebacterium*, *Peptoniphilus*, *Fingoldia* и *Streptococcus*. CST IV-B: *Fannyhessea*, *Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Sneathia*, *Megasphaera* и некоторые другие бактерии семейства *Clostridiales* [26]. В 2020 г. были повторно и всесторонне идентифицированы общие вагинальные сообщества (CST) от 1975 женщин с различной этнической принадлежностью: африканок, европейек, латиноамериканок и азиаток [30]. Дополнительно была выделена подгруппа CST IV-C. Также отметили, что CST IV-A содержит высокий уровень *Candidatus Lachnocurva vaginae* (ранее назывался бактериальный вагиноз-ассоциированная бактерия-1, BVAB1) и умеренное количество *Gardnerella vaginalis*, тогда как IV-B имеет высокое количество *G. vaginalis* и низкое количество *Candidatus Lachnocurva vaginae*. Как IV-A, так и IVB содержат умеренные уровни *Fannyhessea vaginae*. CST IV-C характеризуется другими различными анаэробными бактериями и делится на еще пять подклассов (суб-CST): CST IV-C0 является однородным сообществом с умеренным уровнем *Prevotella spp.* В подклассах CST IV-C1, C2, C4 доминируют *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* соответственно. В подклассе CST IV-C3 преобладают *Bifidobacterium spp.* как доминирующая биота [31].

Цервикальный канал. Микробиота цервикального канала как у женщин в репродуктивном возрасте, так и в постменопаузе менее изучена, чем микробиота влагалища. Микробиота в эндоцервиксе больше похожа на микробиоту влагалища, в которой доминируют *Lactobacillus*. Тем не менее доля *Lactobacillus* в эндоцервиксе ниже, чем во влагалище, тогда как наблюдается относительное обилие *Bacteroides*, *Pseudomonas* и *Prevotella spp.* В 2015 г. Anathar et al., основываясь на анализе структуры сообществ микробиоты эктоцервикальных мазков, предложили «цервикотипы» (СТ): в СТ1 в основном преобладают не-*iners* *Lactobacillus*; при СТ2 доминирует *L. iners*; при СТ3 — *Gardnerella*; СТ4 характеризуются разнообразными анаэробами, ассоциированными с БВ [31].

Матка. До недавнего времени считалось, что полость матки стерильна. Однако исследования последнего десятилетия изменили наши представления о присутствии бактерий на эндометрии и в полости матки. Относительная численность *Lactobacillus* в матке ниже, чем во влагалище и эндоцервиксе [32–35]. Предполагается, что количество и состав микробиоты изменяются от более низкого (влагалище) к более высокому (матка) расположению органов генитального тракта. Микробиота во влагалище, эндоцервиксе и полости матки у одной и той же женщины в норме имеют идентичную микробиоту, в которой преобладают лактобациллы. Однако наблюдается тенденция к снижению общей бактериальной биомассы микробиоты и ее видового разнообразия от влагалища к полости матки. Шейка матки расположена между влагалищем и маткой и характеристики ее микробиоты находятся между характеристиками влагалища и матки. Предполагается, что это зона трансформации бактерий в репродуктивном тракте.

Микробиота полости матки и цервикального канала более бедная по сравнению с влагалищем. Неясным остается механизм обмена микробиотой этих трех анатомических территорий: влагалище, эндоцервикс и эндометрий. Логично предположить, что микробиота распространяется восходящим путем. По составу она является динамической системой и зависит от возраста и менструального цикла, который, в свою очередь, регулируется эндокринной системой. Во время менструации наблюдается увеличение видового разнообразия бактерий [36] и уменьшение содержания лактобацилл [37]. Во время фолликулярной и лютеиновой фазы менструального цикла из-за высокого уровня эстрадиола увеличи-

вается как количество самих *Lactobacillus*, так и их преобладание у большинства женщин [36–40].

Микробиота маточных труб, яичников, фолликулярной жидкости и брюшной полости изучена недостаточно, в большинстве публикаций сведения противоречивы. Требуется дополнительные исследования.

Глава 2

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИЙ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Обязательное требование для диагностики инфекций женских половых органов — параллельное исследование образцов биологического материала у половых партнеров для исключения/подтверждения инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). В традиционном классическом варианте — это обследование женщины и мужчины. У женщин берут мазки из шейки матки, сводов влагалища, уретры. У мужчин исследованию подлежат мазки из уретры, препуциума. В диагностике половых инфекций используются: 1) определение кислотности влагалища (рН-метрия), 2) микроскопия мазков нативная и/или с окраской по Граму, метиленовым синим и др.; 3) молекулярные методы — ПЦР в реальном времени: тест-системы линейки Фемофлор®/Андрофлор®, Инбиофлор, Флороценоз; 4) культуральные (посевы) методы с определением чувствительности к антибиотикам. Секвенирование и газожидкостная хроматография используются преимущественно в научных целях и не имеют большого практического значения.

2.1. Клинический преаналитический (внелабораторный) этап

Перед обследованием с пациентом проводится собеседование, и пациенты подписывают информированное согласие.

Обследование пациентки начинается с тщательной оценки жалоб, скрупулезно собранного анамнеза заболевания, жизни, включая акушерско-гинекологические сведения. Далее проводятся физикальное и гинекологическое исследования. Уже после первичной беседы с пациенткой врач определяет показания и противопоказания для проведения исследований отделяемого мочеполовых путей.

2.2. Общие требования к получению, транспортировке и хранению образцов биологических материалов

Исследование биоматериала на наличие возбудителей инфекционных заболеваний следует проводить до начала лечения антибиотиками/антисептиками и не ранее чем через 3 дня после окончания местного или через 7–14 дней после системного лечения. Накануне исследования (за 3 дня) исключить половые контакты, вагинальные души, спринцевания, интравагинальное введение лекарственных и гигиенических средств.

Биологическим материалом для микробиологических, иммунологических и иных методов исследований могут быть соскобы или мазки с наружных половых органов, содержимое из сводов влагалища, из цервикального канала, полости матки, уретры (предполагаемый уретрит, цистит), а также по показаниям (подозрение на орофарингеальную или ректальную гонорею) — из полости рта и прямой кишки. Биоматериал берет врач-гинеколог (обученный фельдшер, медицинская сестра) на гинекологическом кресле с использованием гинекологических зеркал. Биоматериал получают с помощью стерильного урогенитального зонда или ватного/дакронового тампона. Предпочтение следует отдавать безворсовым тампонам.

2.3. Процедуры взятия образцов биологического материала

Вульва, большие и малые половые губы. Не рекомендуется предварительная обработка наружных половых органов антисептиками,

физиологическим раствором, водой, протирание тампонами. В зоне поражения с помощью стерильного дакронового тампона берется мазок или соскоб стерильным шпателем, после чего биологический материал равномерно наносится на одну сторону предметного стекла и высушивается на воздухе.

Уретра. Перед взятием материала рекомендуется воздержаться от мочеиспускания в течение 2 ч и более. Тампон необходимо ввести через наружное отверстие уретры на глубину 1,5–2 см и, осторожно вращая его, собрать материал.

Влагалище. Не рекомендуется смазывать гинекологическое зеркало лубрикантом, антисептиками, вазелиновым маслом и другими средствами. Биологический материал (отделяемое влагалища) должен быть взят до проведения бимануального исследования и УЗИ с применением вагинального датчика с гелем. С помощью тампона (зонда) собирают отделяемое влагалища из верхней трети влагалища и/или сводов. У *virgo* взятие материала проводят со слизистой оболочки преддверия влагалища или через гименальное отверстие.

Цервикальный канал. Шейку матки обнажают в зеркалах. Перед взятием материала необходимо тщательно очистить наружное отверстие цервикального канала от слизи и вагинальных выделений с помощью ватного тампона. Взятие материала производится с помощью стерильного тампона (зонда), который необходимо ввести в цервикальный канал на глубину 1,5–2 см и, вращая его, собрать материал. При извлечении зонда необходимо исключить его контаминацию со стенками влагалища. При наличии эрозий слизистой оболочки на шейке матки биологический материал следует брать на границе здоровой и измененной ткани. У *virgo* материал из цервикального канала не берется.

Полость матки. Для получения биопроб из полости матки необходимо использовать специальный телескопический проводник, позволяющий избежать контаминации микробиотой цервикального канала и/или влагалища. Возможно взять материал из полости матки во время гистероскопии или пайпель-биопсии.

Маточные трубы. Материал для микроскопии можно получить во время выполнения лапароскопии или после тубэктомии.

Моча. Перед взятием материала рекомендуется воздержаться от мочеиспускания в течение как минимум 2 ч. Первую порцию свободно выпущенной мочи (10–15 мл) необходимо собрать в стерильный контейнер. Нельзя касаться внутренней поверхности кон-

тейнера и крышки руками. Необходимо плотно закрыть контейнер крышкой (во избежание вытекания материала).

Прямая кишка. Перед взятием материала проводится тщательный туалет с мылом и водой области вокруг анального отверстия для снижения риска контаминации пробы. Тампон нужно ввести на глубину 2–3 см в просвет прямой кишки и собрать материал со всех стенок прямой кишки круговыми движениями в течение 10 с.

Полость рта (гортань). Мазок берут из области миндалин. В некоторых случаях для определения адгезии некоторых микроорганизмов к буккальному эпителию используют мазок с внутренней поверхности щеки.

Полученный биологический материал равномерно наносят тонким слоем на одну сторону предварительно обезжиренного предметного стекла, сохраняя естественное взаиморасположение всех компонентов пробы, и высушивают при комнатной температуре. В случае отсроченной доставки в лабораторию выполняют фиксацию мазка 96% этиловым спиртом (2–3 капли на мазок до полного испарения). Мазок не должен быть слишком толстым или тонким.

Предметные стекла маркируют и в закрытом контейнере отправляют в микробиологическую лабораторию в день отбора пробы или на следующий день при температуре окружающей среды. Необходимо маркировать стекла маркером, устойчивым к этиловому спирту (или штрих-кодом) с указанием идентификационных данных пациента и локализации биологического материала. В направлении на исследование необходимо указать идентификационные данные пациента, пол, возраст, день менструального цикла, тип биоматериала, место его получения и др. Дублирующий штрих-код размещается на бланке направления и в медицинской карте пациента.

Нередко во время обследования пациента необходимо брать несколько образцов биологического материала для различных лабораторных исследований. Как правило, для микроскопического исследования материал берется в первую очередь (или сразу же после взятия отделяемого уретры/цервикального канала для культурального исследования на гонококки). Если на одно предметное стекло наносится материал из трех зон, должна быть соответствующая маркировка: **U** (уретра), **C** (цервикальный канал), **V** (влагалище). Однако мы рекомендуем для каждой анатомической зоны использовать отдельное предметное стекло с соответствующей маркировкой **U**, **C**, **V**).

Важно!

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований необходимо соблюдение ряда требований, к которым относятся:

- сроки получения биологического материала с учетом применения антибактериальных лекарственных препаратов;
- получение биологического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации;
- получение биологического материала из уретры не ранее чем через 2 ч после последнего мочеиспускания;
- соблюдение условий доставки образцов в лабораторию.

Для исследования на трихомонаду материал отделяемого влагалища помещают в пробирку с физиологическим раствором комнатной температуры и доставляют в лабораторию в течение 10 мин при температуре не ниже 20 °С, так как подвижность трихомонад значительно уменьшается в течение короткого времени. Врач акушер-гинеколог, обученный методам прямой (Bed Side) микроскопии, может провести самостоятельно микроскопию *ex tempore*. Для этого он готовит нативный препарат, перенося отделяемое влагалища на предметное стекло, где смешивает с равным количеством 0,9% раствора NaCl комнатной температуры и накрывает покровным стеклом, после чего выполняют микроскопию под иммерсией при увеличении $\times 100-400$.

Для каждого биологического материала оформляется бланк-направление. Стекла в специальных пластиковых контейнерах транспортируются в микробиологическую лабораторию.

Для культуральных и молекулярно-биологических исследований необходимо использовать соответствующие транспортные среды, в которых материал доставляется в лабораторию, где далее будут проводиться соответствующие исследования. Необходимо правильно хранить транспортные среды (как правило, в холодильнике). Перед взятием материала среду прогревают до комнатной температуры (примерно 30 мин). Клинический материал в транспортных средах доставляют в лабораторию по возможности в течение 3–4 ч, при необходимости допускается хранить материал в течение суток (при 2–8 °С). Транспортировку материала рекомендуется осуществлять в сумке-холодильнике. Допускается до-

ставлять материал при температуре окружающей среды. Материал для культуральной диагностики гонореи и трихомоноза помещается сразу в питательную среду, образцы следует передать в лабораторию в течение 3–4 ч при температуре не ниже 18 °С, в противном случае вероятность выделения гонококков и трихомонад резко снижается.

2.4. Микроскопическое исследование

Микроскопическое исследование биологического материала с оценкой микробиоценоза является информативным, достоверным и доступным методом диагностики. Микроскопия мазков традиционно осуществляется в лаборатории с помощью светового микроскопа. Предварительно мазки окрашивают по Граму или другими способами: 1% раствором метиленового синего, по Романовскому–Гимзе, по Нейссеру, по Леффлеру и др.

Оценка результатов микроскопии производится по классификации Е.Ф. Кира (1995) с дополнениями М.А. Гомберга (2019) [9] (Приложение 1). Все результаты микроскопии вносятся в стандартный бланк (Приложение 2).

При АВ предложена классификация вагинальных мазков по Donders G. (2002).

- Вариант I вагинального мазка: преимущественно морфотипы лактобактерий с очень немногими коккоподобными бактериями.
- Вариант IIa: преимущественно морфотипы лактобактерий, смешанные с другими бактериями.
- Вариант IIb: сниженное количество лактобациллярной микрофлоры, смешанное с другими бактериями.
- Вариант III: многочисленные морфотипы различных бактерий без лактобацилл.

Такая микроскопическая картина связана с четырьмя переменными факторами:

- a) пропорциональное количество лейкоцитов ($\leq 10/\text{п.з.}$, $> 10/\text{п.з.}$ и ≤ 10 эпителиальных клеток, $> 10/\text{п.з.}$ и > 10 эпителиальных клеток);
- b) присутствие токсических лейкоцитов (ни одного или спорадические, $\leq 50\%$ лейкоцитов, $> 50\%$ лейкоцитов);

- с) второстепенные типы бактерий (незначимые, мелкие колиформные палочки, кокки или их цепочки);
- д) наличие парабазальных эпителиальных клеток (0 или $< 1\%$, $\leq 10\%$, $> 10\%$).

Суммарный показатель при этом оценивают по 5 параметрам по 10-балльной шкале: от 0–2 балла (нет АВ) до 7–10 (тяжелые формы АВ). Ранжир 1–4 балла соответствует нормальной микробиоте влагалища (отсутствуют признаки АВ); 3–4 балла соответствуют легким признакам АВ; 5–6 баллов — умеренному АВ; от 6 до 10 баллов — тяжелому АВ [41, 42].

2.5. Методы молекулярной диагностики — ПЦР в реальном времени

Метод полимеразной цепной реакции с регистрацией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ) обеспечивает возможность количественного анализа широкого спектра микроорганизмов в биологических образцах. Высокая чувствительность (98–100%), специфичность (100%), быстрота и автоматизация выполнения исследований позволяют использовать данный метод как в качестве скринингового, так и подтверждающего диагноз теста, а также осуществлять контроль результатов проводимой терапии.

В Российской Федерации методы ПЦР-РВ (Инбиофлор, Флороценоз, линейка Фемофлор®/Андрофлор®, Россия) используются для диагностики ИППП, БВ, ВВК, АВ и др. Фемофлор® Скрин и Андрофлор® Скрин — валидированные методы обнаружения возбудителей, передаваемых половым путем.

Фемофлор® Скрин — это сокращенный вариант исследования, который предназначен для скрининга и дифференциальной диагностики острых форм заболеваний урогенитального тракта, вызванных прежде всего патогенными микроорганизмами, передаваемыми половым путем.

Фемофлор®16 — это комплексное исследование расширенного перечня УПМ, участвующих в развитии дисбиотических процессов и/или неспецифических воспалительных заболеваний урогенитального тракта. Позволяет определить ДНК микроорганизмов в биологическом образце, не требует сохранять их жизнеспособность, исследование занимает около 3–4 ч. В состав тестов Фемо-

флор® входит большинство клинически значимых групп микроорганизмов: нормобиота, факультативные анаэробы, облигатные анаэробы, дрожжевые грибы, микоплазмы, патогенные микроорганизмы.

В 2025 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый комплексный метод ПЦР-РВ — ФЕМОФЛОР®II, представляющий собой следующее, обновленное поколение тестов «Фемофлор» и разработанный с учетом многолетнего опыта клинического применения тестов первого поколения. ФЕМОФЛОР®II — комплексный диагностический профиль, позволяет идентифицировать и количественно оценивать в биологическом материале важные с клинической точки зрения виды лактобацилл: *L. crispatus*, *L. jensenii*/*L. mulieris*, *L. gassarii*/*L. paragassarii*, *L. iners*, *Bifidobacterium*. В этом тесте значительно расширен спектр УПМ — строгих анаэробов, факультативных анаэробов, аэробов, микоплазм. Стало возможным идентифицировать вирусы герпес-группы, связанные с персистенцией инфекций, хронизацией воспалительных заболеваний, развитием предраковых заболеваний: *HSV-1*, *HSV-2*, *CMV*; вирусы папилломы человека — *HPV 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68*. Дрожжевые грибы оцениваются по двум параметрам — количеству *Candida spp.* и выявлению *Candida albicans*. На исследования ФЕМОФЛОР®II может быть направлен мазок/соскоб эпителия со слизистой оболочки цервикального канала, влагалища. Бланк анализа включает таблицу с указанием референтных интервалов, а также текстовое заключение, инфографику «Оценка структуры микробиоты» и qr-код для перехода на веб-сайт с дополнительной информацией.

Новая линейка ФЕМОФЛОР®II включает также исследования ФЕМОФЛОР®АльфаСкрин и ФЕМОФЛОР®ДельтаСкрин (находятся на этапе регистрации в качестве медицинских изделий) для выбора врачом оптимальной схемы диагностики.

Для комплексного обследования половых партнеров, диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта мужчин можно использовать исследования линейки АНДРОФЛОР®. Андрофлор®Скрин — это сокращенный вариант теста, который предназначен для скрининга и дифференциальной диагностики острых форм заболеваний урогенитального тракта. Андрофлор® включает в себя широкий спектр УПМ и обеспечивает детальное изучение структуры микробиоты. Его рекомендуется

назначать при хронических формах заболеваний, для определения возможного влияния инфекций на репродуктивную функцию при подготовке к ЭКО, а также при обследовании пациентов с жалобами на неэффективное лечение. По усмотрению врача на исследование могут быть направлены разные виды биоматериала — соскоб из уретры, моча (только в случае острой формы, наличия болевого синдрома!), секрет предстательной железы, эякулят.

2.6. Культуральные методы выявления микроорганизмов

Классические микробиологические методы выделения, идентификации микроорганизмов, определение их чувствительности к антибиотикам в последние годы претерпели существенные изменения, прежде всего в автоматизации ряда процессов, что значительно повлияло на скорость получения и точность результатов. Выделение и идентификация микроорганизмов с определением их чувствительности к антибиотикам должны выполняться при использовании как аэробных, так и анаэробных методов культивирования.

Глава 3

СЕКСУАЛЬНО-ТРАНСМИССИОННЫЕ ИНФЕКЦИИ (ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ (ИППП)) КАК ПРИЧИНА ВАГИНАЛЬНЫХ ВЫДЕЛЕНИЙ

3.1. Гонорея

Определение

Гонорея — инфекционное заболевание человека, вызываемое гонококком (*Neisseria gonorrhoeae*), который поражает слизистые оболочки уретры, влагалища, шейки матки, прямой кишки, полости рта, носа, гортани, конъюнктивы.

Синонимы: триппер, гонококковая инфекция (возможно употребление любого из перечисленных терминов).

Код по МКБ-10

A54.0 Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта без абсцедирования парауретральных и придаточных желез (включает: уретрит, цистит, вульвовагинит, цервицит).

A54.1 Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта с абсцедированием парауретральных и придаточных желез (включает: гонококковый абсцесс больших вестибулярных желез).

A54.2 Гонококковый пельвиоперитонит и другая гонококковая инфекция мочеполовых органов (включает: эпидидимит, орхит, простатит, воспалительные заболевания органов малого таза у женщин).

A54.6 Гонококковая инфекция аноректальной области.

A54.8 Другие гонококковые инфекции (включает: абсцесс мозга, эндокардит, менингит, миокардит, перикардит, перитонит, пневмония, сепсис, поражение кожи).

Выделяют:

- гонококковая инфекция локализованная;
- гонококковая инфекция с системными проявлениями.

Эпидемиология

Гонорея является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. В США ежегодно регистрируется около 1 568 000 новых случаев заражения *N. gonorrhoeae* [43, 44]. В РФ, согласно официальным статистическим данным, в 2022 г. уровень заболеваемости составил 8,1 на 100 тыс. населения [45].

У женщин гонококковые инфекции обычно протекают бессимптомно или могут не вызывать распознаваемых симптомов до тех пор, пока не возникнут осложнения (например, ВЗОМТ). ВЗОМТ может привести к спайкам, облитерации маточных труб, что, в свою очередь, может привести к бесплодию или внематочной беременности. Гонорею достаточно сложно контролировать во многих популяциях.

Этиология

Возбудитель: *Neisseria gonorrhoeae*.

Морфология возбудителя

Neisseria gonorrhoeae — грамотрицательные диплококки бобовидной формы, неподвижные, не образующие спор гноеродные бактерии.

Пути передачи гонококковой инфекции

У взрослых: основной путь передачи половой. Гонорея относится к ИППП. Передача при орально-генитальных контактах возможна.

У детей: вертикальный путь передачи (при прохождении через родовые пути больной матери) встречается в виде инфицирования гонококками влагалища девочек, конъюнктивы новорожденных и в более редких случаях — поражения легких у обоих полов.

Вопрос о контактно-бытовом инфицировании (через предметы быта, туалетные сиденья, полотенца, медицинский инструментарий) дискутируется и считается возможным, хоть и маловероятным. Описаны единичные случаи инфицирования при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми [46].

Факторы риска гонореи:

- новый половой партнер или несколько половых партнеров в одно время;
- ИППП в настоящее время или в анамнезе;

- сексуальный контакт с инфицированным партнером;
- отсутствие барьерной контрацепции;
- проституция;
- наркомания;
- секс-туризм;
- лица, подверженные риску заражения ВИЧ.

Клиника гонореи у женщин

У женщин проявления гонококковой инфекции зависят от того, где именно локализуется патологический процесс после проникновения *N. gonorrhoeae*. Могут развиваться воспалительные процессы нижних отделов мочеполовых путей в виде уретрита, цервицита, цистита, вульвовагинита, а если *N. gonorrhoeae* попадает в цервикальный канал, то возможно возникновение эндометрита, сальпингита, сальпингоофорита, пельвиоперитонита. При орально-генитальных контактах возможно развитие гонококкового фарингита, а при анально-генитальных — гонококкового проктита.

Возможно и поражение *N. gonorrhoeae* конъюнктивы глаза с последующим развитием гонококкового конъюнктивита и иридоциклита. При прохождении новорожденным родовых путей матери, инфицированных *N. gonorrhoeae*, у новорожденного может развиваться гонококковая офтальмия.

Осложнения гонореи

Гонококк может вызывать поражения костно-мышечной системы в виде артрита, бурсита, остеомиелита, синовита и теносиновита. Из других осложнений гонококковой инфекции описаны абсцесс мозга, эндокардит, менингит, миокардит, перикардит, пневмония, сепсис, а также гонококковое поражение кожи [45].

Примеры формулировки диагноза

Гонококковый уретрит; гонококковый вульвовагинит, гонококковый цервицит, носительство гонококков.

Скрининг гонореи

Ежегодный скрининг на инфекцию *N. gonorrhoeae* рекомендуется всем сексуально активным женщинам в возрасте до 25 лет и пожилым женщинам с повышенным риском заражения (например, женщинам в возрасте ≥ 25 лет, имеющим нового полового партнера, более одного полового партнера, партнера с одновременными партнерами или сексуального партнера, у которого есть ИППП) [46]. Среди лиц определенных сексуальных сообществ с высоким риском заражения ВИЧ скрининг на гонококковую инфекцию

должен проводиться каждые 3–6 месяцев. Скрининг на гонорею среди гетеросексуальных мужчин и женщин в возрасте > 25 лет, которые подвержены низкому риску заражения, не рекомендуется [46].

Диагностика гонореи

Специфическую микробиологическую диагностику инфекции *N. gonorrhoeae* следует проводить всем лицам с риском или подозрением на гонорею; точно установленный диагноз может потенциально уменьшить осложнения, повторные инфекции и передачу гонококка партнерам при сексуальных контактах.

Лабораторные методы

Микроскопия мазков по Граму выделений из уретры остается одним из основных методов диагностики гонореи, поскольку обладает высокой специфичностью (> 99%) и чувствительностью (> 95%). Также высокоинформативны для гонококковых инфекций мазки выделений, в которых обнаруживаются полиморфноядерные лейкоциты с внутриклеточными грамотрицательными диплококками. Микроскопия мазков, окрашенных по Граму, для обнаружения гонококковой инфекции из эндоцервикальных, вагинальных, фарингеальных и ректальных образцов нечувствительна и не рекомендуется в повседневной практике. Окрашивание выделений уретры метиленовым синим (МС) или генцианвиолетом (ГВ) является альтернативным диагностическим тестом с характеристиками, аналогичными окрашиванию по Граму.

Посев, МАНК и экспресс-тесты, такие как GeneXpert (Cepheid), доступны для выявления мочеполовой инфекции *N. gonorrhoeae*; для посева требуются образцы эндоцервикального или уретрального мазка. Культуральный метод также доступен для выявления ректальной, орофарингеальной и конъюнктивальной гонококковой инфекции [46]. Для МАНК возможно использовать эндоцервикальные, вагинальные, уретральные, ректальные, фарингеальные мазки, а также мочу для мужчин [47]. Чувствительность МАНК для обнаружения *N. gonorrhoeae* из урогенитальных и негенитальных анатомических областей превосходит посев, но зависит от типа МАНК [48–51]. Для получения биологического материала допустим самозабор пациенткой в специальные транспортные контейнеры (пробирки) [46].

В случаях предполагаемой или документально подтвержденной неэффективности лечения клиницисты должны проводить

как посев, так и определение чувствительности к противомикробным препаратам, поскольку МАНК не позволяет дать результаты определения чувствительности к противомикробным препаратам. *N. gonorrhoeae* чувствительны к питательным средам и окружающей атмосфере с повышенным содержанием углекислого газа (CO₂).

Лечение гонорей

Гонококки относятся к абсолютным патогенам, поэтому при их обнаружении показана антибиотикотерапия. Лечение гонореи осложняется способностью *N. gonorrhoeae* вырабатывать устойчивость к противомикробным препаратам [52–54]. В 1986 г. в США был создан Проект по наблюдению за гонококковыми изолятами (GISP), национальная система эпиднадзора для отслеживания тенденций чувствительности к противомикробным препаратам уретральных штаммов *N. gonorrhoeae* [55]. В 2007 г. в США констатировали появление устойчивых штаммов *N. gonorrhoeae* к фторхинолонам, в связи с чем было рекомендовано прекратить использовать фторхинолоны для лечения гонореи, оставив цефалоспорины единственной группой противомикробных препаратов [46].

Показания к терапии гонорей

Обнаружение *N. gonorrhoeae* независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений.

Общие замечания по фармакотерапии

В связи с распространением устойчивости *N. gonorrhoeae* к цефалоспорином очень важно соблюдать рекомендованные схемы лечения и отслеживать и сообщать в Росздравнадзор о всех случаях неэффективности стандартной терапии.

Рекомендуемая схема лечения неосложненной гонококковой инфекции шейки матки, уретры или прямой кишки у взрослых и подростков [45]

- **Цефтриаксон 1,0 г** внутримышечно однократно;
- Если хламидийная инфекция не исключена, тогда дополнительное лечение хламидиоза проводится **доксциклином по 100 мг** перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней или азитромицином 1,0 однократно внутрь.

Альтернативные схемы [45]

- **Цефиксим 400 мг** перорально однократно;
- **Спектиномицин 2,0 г** внутримышечно однократно;
- Если хламидийная инфекция не исключена, тогда дополнительное лечение хламидиоза проводится **доксидиклином по 100 мг** перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней или азитромицином 1,0 однократно внутрь.

УУР — С; УУД — 5

Недавние половые партнеры (т.е. лица, имевшие половой контакт с инфицированным пациентом менее чем за 60 дней до появления симптомов или постановки диагноза гонореи) должны быть направлены на обследование, которое, кроме обследования на гонорею, должно включать обследование и на другие ИППП, которые пока могли не проявиться у пациентки ввиду возможного инкубационного периода после заражения (сифилис, ВИЧ, вирусы гепатитов В и С).

Во избежание повторного заражения половым партнерам следует дать указание воздерживаться от половых контактов без презерватива до получения отрицательных результатов лабораторного исследования на *N. gonorrhoeae* в соответствующие сроки после окончания лечения.

Подозрение на неэффективность лечения цефалоспорином

Неэффективность лечения гонореи — это сохранение инфекции *N. gonorrhoeae*, несмотря на проведенное лечение по рекомендованным схемам терапии. Такая неудача указывает на возможное наличие резистентности *N. gonorrhoeae* к цефалоспорином, а также на возможное повторное заражение гонореей от нелеченного или нового партнера [46]. Клиническая неэффективность лечения проявляется сохранением симптомов после его окончания при отсутствии половых контактов в течение периода последующего наблюдения после лечения, а отсутствие микробиологического излечения — при выявлении *N. gonorrhoeae* после проведения контрольных тестов по окончании лечения в соответствующие сроки, в зависимости от выбранного лабораторного теста. Согласно рекомендациям Минздрава РФ (2024), при отсутствии эффекта от лечения гонореи прежде всего следует исключить реинфекцию.

Во всех случаях повторного обнаружения *N. gonorrhoeae* после лечения показано проведение культурального исследования с определением чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам с последующим назначением тех антибиотиков, к которым чувствительны выделенные от пациентки изоляты гонококка [45].

Беременность

Согласно рекомендациям Минздрава РФ (2024) для лечения беременных с гонореей следует назначать:

Цефтриаксон 1 г внутримышечно однократно
или
Цефиксим 400 мг перорально однократно [3].

УУР — А; УДД — 2

Комментарии: лечение беременных с гонококковой инфекцией осуществляется на любом сроке беременности антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод и при участии врачей дерматовенерологов. Следует помнить о возможности заражения новорожденного, проходящего по инфицированным родовым путям, включая поражение конъюнктив глаз.

Профилактика:

- исключение случайных половых контактов;
- использование средств барьерной контрацепции при всех видах сексуальных контактов с непостоянным половым партнером;
- обследование и лечение половых партнеров, включая их обследование на другие ИППП, которые из-за длительности инкубационного периода у пациентки с гонореей пока могли не проявиться (сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С) [45].

Диспансерное наблюдение

Во всех случаях следует проводить лабораторное установление излеченности гонококковой инфекции. При использовании культурального метода это можно делать уже через 14 дней после окончания лечения, а при использовании наиболее точных методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК — ПЦР, ПЦР в реальном времени) — не ранее чем через 6 недель после окончания лечения. При отрицательных результатах контрольного обследования

пациенты рассматриваются как успешно излеченные и дальнейшему наблюдению не подлежат, если при обследовании их половых партнеров не были выявлены другие ИППП (сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С) [45].

УУР — С; УУД — 5

Рекомендовано при отсутствии эффекта от лечения:

- исключить реинфекцию;
- проведение исследований для определения чувствительности *N. gonorrhoeae* к антибактериальным препаратам;
- назначение антибактериальных препаратов других фармакологических групп согласно результатам определения чувствительности выделенных изолятов [45].

3.2. Трихомоноз

Определение

Трихомоноз — передаваемое половым путем инфекционное заболевание мочеполовых органов, вызываемое *Trichomonas vaginalis*.

Синонимы: урогенитальный трихомоноз, трихомонадная инфекция, трихомониаз (возможно употребление любого из перечисленных терминов).

Код по МКБ-10

A59 Трихомоноз

A59.0 Урогенитальный трихомоноз, бели (вагинальные), простатит, вызванный *Trichomonas vaginalis*

A59.8 Трихомоноз других локализаций

A59.9 Трихомоноз неуточненный

Эпидемиология

Заболеваемость: в мире 170–180 млн пациентов в год, в США 8 млн пациентов в год, в Европе похожие с США цифры [56], в РФ эта инфекция является самой распространенной среди всех регистрируемых ИППП, при этом за последнее десятилетие отмечено снижение уровня заболеваемости с 199,5 на 100 тыс. населения в 2006 г. до 22,7 на 100 тыс. населения в 2022 г. [57]. Истинную заболеваемость трудно рассчитать, так как заболевание не во всех странах подлежит обязательному статистическому учету, у части пациентов имеются субклинические формы заболевания, а рутинные диагностические тесты имеют низкую чувствительность.

Трихомоноз с наличием симптомов чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Рост заболеваемости отмечается с ростом числа половых партнеров. Дети, рожденные от инфицированных матерей, инфицируются в 2–17% случаев [58]. Уретральная локализация инфекции сопровождается генитальную инфекцию в 90% случаев, причем отдельно инфекция мочевыводящих путей встречается менее чем в 5% случаев [59].

Этиология

Возбудитель: *Trichomonas vaginalis*.

Морфология возбудителя

Trichomonas vaginalis — подвижный жгутиковый одноклеточный паразит размерами 10–20 мкм в длину и 2–14 мкм в ширину. Относится к типу простейших, семейству *Trichomonadidae*, роду *Trichomonas*. Трихомонады обладают тропизмом к плоскому эпителию.

У женщин *Trichomonas vaginalis* инфицируют слизистую оболочку влагалища и эктоцервикса, реже — цервикального канала, уретры, парауретральных ходов, вестибулярных желез, мочевого пузыря, маточных труб [57].

Трихомонады быстро теряют жизнеспособность вне человеческого организма. Неустойчивость урогенитальных трихомонад в окружающей среде связана с невозможностью образовывать цисты, что резко ограничивает возможность заражения при непрямом контакте, поэтому вода как фактор передачи инфекции исключается. Трихомонады быстро погибают при воздействии высокой температуры (более 40 °С), прямых солнечных лучей, антисептических средств.

Пути передачи трихомоноза

У взрослых: основной путь передачи — половой. Трихомоноз относится к ИППП. Передача при орально-генитальных контактах не доказана.

У детей: вертикальный путь передачи (при прохождении через родовые пути больной матери) встречается редко в виде инфицирования трихомонадами влагалища девочек и в более редких случаях — поражения легких у обоих полов.

Вопрос о контактно-бытовом инфицировании (через предметы быта, туалетные сиденья, полотенца, медицинский инструментарий) дискутируется, но пока не доказан. Описаны единичные случаи инфицирования при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми.

Факторы риска трихомоноза:

- новый половой партнер или несколько половых партнеров в одно время;
- ИППП в настоящее время или в анамнезе;
- сексуальный контакт с инфицированным партнером;
- принадлежность к кругу лиц, использующих инъекционные наркотики;
- отсутствие барьерной контрацепции.

Клиника трихомоноза

Инкубационный период в среднем равен 4–28 дням. У женщин инфекция может персистировать длительное время, но у мужчин, как правило, не дольше 10 дней. В 50–75% случаев урогенитальный трихомоноз протекает бессимптомно. Инфекция может поражать только влагалище или уретру пациентки. Наиболее часто урогенитальный трихомоноз у женщин проявляется в виде специфического вагинита. У мужчин в подавляющем большинстве случаев он протекает бессимптомно.

Трихомонадный вагинит

Поражение влагалища — наиболее частое проявление трихомоноза у женщин. Характерные симптомы — сильный зуд и обильные «пенистые» слизисто-гнойные выделения из влагалища. Заболевание начинается, как правило, остро.

Трихомонадный уретрит

Поражение уретры выявляют у 90% пациенток с трихомонозом, в то время как только в уретре инфекционный процесс локализуется менее чем в 5% случаев [13]. У мужчин поражение мочеиспускательного канала — основное проявление трихомоноза. Характерны зуд в уретре и наличие обильных слизисто-гнойных выделений с пузырьками воздуха («пенистых»). Без лечения симптомы острого воспаления стихают через 10–14 дней, и уретрит проявляется скудными слизисто-гнойными выделениями из уретры по утрам.

Поражения кожи при трихомонадной инфекции у женщин и мужчин

Поражения кожи наружных половых органов встречаются при длительно протекающем трихомонозе в отсутствие лечения. Проявляются в виде красных пятен, поверхностных эрозий и даже язвенных поражений, сопровождающихся жжением и зудом в участках поражения. У женщин протекает в виде вульвита, у мужчин — баланопостита.

Таким образом, при поражении нижних отделов урогенитального тракта у женщин могут развиваться вульвит, вульвит, вульвит, ваги-

нит, цервицит, уретрит (парауретрит) или цистит. Если же *Trichomonas vaginalis* проникает в более высокие отделы мочеполовых путей женщины, то в редких случаях возможно развитие эндометрита, спльпингита, оофорита, пельвиоперитонита.

Субъективные признаки:

- выделения из половых путей серо-желтого цвета, слизисто-гнойные, нередко пенистые, с неприятным запахом;
- зуд, жжение в области вульвы и влагалища;
- диспареуния;
- дизурия;
- дискомфорт и/или боль в нижней части живота.

Объективные признаки:

- гиперемия и отечность слизистой оболочки вульвы, влагалища;
- зелено-желтые, жидкие пенистые выделения с неприятным запахом;
- эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки наружных половых органов и/или кожи внутренней поверхности бедер;
- характерные петехиальные кровоизлияния на слизистой оболочке влагалищной части шейки матки, или макулярный кольпит (*Strawberry cervix*, *Colpitis macularis*) — так называемая «клубничная» шейка матки. («Клубничная» шейка является специфическим клиническим признаком трихомоноза у женщин и отмечается у 5–10% женщин, а при кольпоскопии выявляется до у 45% женщин с трихомонадным вагинитом. Причина возникновения этого явления неизвестна, некоторые исследователи связывают с его воздействием токсических продуктов деятельности трихомонад);
- pH выделений 5,0–5,5.

Что такое трихомонадоносительство?

Под трихомонадоносительством следует понимать наличие трихомонад в организме человека при отсутствии клинических признаков заболевания. Частота трихомонадоносительства, по данным разных авторов, составляет от 2 до 41%. Истинное число трихомонадоносителей неизвестно. Трихомонадоносительство зависит как от штамма трихомонад, так и от особенностей организма хозяина. У трихомонадоносителя естественный иммунный ответ на внедрение трихомонадных антигенов, родственных антигенам

собственных эритроцитов, развивается в недостаточной степени. Играет свою роль и местный клеточный иммунитет. Трихомонадоносители, как и больные с вялотекущим воспалительным процессом, представляют серьезную опасность в эпидемиологическом отношении, являясь источником распространения трихомоноза. Наиболее часто трихомонадоносительство встречается у мужчин (около 70–80% от всех выявленных лабораторными методами больных).

Осложнения трихомоноза

Осложнения исходов беременности (установлена связь с разрывом плодных оболочек, преждевременными родами, рождением детей с низкой массой тела). Однако для подтверждения доказательств этой взаимосвязи требуются дальнейшие исследования (С) [13].

Повышенная восприимчивость к ИППП, ВИЧ-инфекции: женщины с трихомонадной инфекцией значительно чаще инфицируются ВИЧ-инфекцией при контакте с ВИЧ-инфицированным, а при наличии ВИЧ-инфекции значительно чаще инфицируют ВИЧ своих половых партнеров [61, 62]. Также установлен более высокий риск инфицирования половыми инфекциями (включая хламидийную, гонококковую инфекции) и онкогенными папилломавирусами женщин с урогенитальным трихомонозом, чем здоровых. Возможно повышение риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к плоду (из-за повреждений воспаленной слизистой оболочки влагалища женщины).

По данным CDC (2021), рутинный ежегодный скрининг на *T. vaginalis* среди бессимптомных женщин с ВИЧ-инфекцией рекомендуется из-за этих нежелательных явлений, связанных с трихомонозом и ВИЧ-инфекцией. Среди женщин с ВИЧ-инфекцией инфекция *T. vaginalis* связана с повышенным риском ВЗОМТ [13, 61, 62].

ВЗОМТ: влагалищная трихомонада относительно редко поражает цервикальный канал, матку и придатки матки. Ее участие в формировании воспалительных заболеваний малого таза у женщин не доказана (есть данные одного исследования о повышении риска ВЗОМТ и одного исследования о повышении риска трубного фактора бесплодия в 1,9 раза) (С) [62, 63].

Возможно повышение риска цервикальной неоплазии и послеоперационных инфекционных осложнений [64]. Метаанализ также

показал, что *T. vaginalis* связан с 2,1-кратным увеличением риска рака шейки матки [65].

Примеры формулировки диагноза

Трихомонадный вульвовагинит. Трихомонадоносительство.

Диагностика трихомоноза

Необходимость скрининга: в идеале все женщины с жалобами на выделения из половых путей должны быть обследованы на *T. vaginalis* (С) [7], а в обязательном порядке обследование на *T. vaginalis* должны проходить следующие группы женщин [6, 7, 67]:

- при обнаружении *T. vaginalis* при кольпоцитологическом исследовании;
- при обнаружении *T. vaginalis* у полового партнера;
- при отсутствии эффекта в случае эмпирического лечения вульвовагинита;
- при тяжелых или рецидивирующих симптомах вульвовагинита;
- при наличии факторов риска (ИППП в анамнезе, новый половой партнер или несколько половых партнеров в одно время, практика использования инъекционных наркотиков).

Диагноз трихомоноза устанавливается на основании данных клинического осмотра и определения возбудителя лабораторными методами.

Лабораторные методы диагностики показаны:

- лицам с клиническими и/или лабораторными признаками воспалительного процесса органов урогенитального тракта и репродуктивной системы;
- при предгравидарном обследовании половых партнеров;
- при обследовании женщин во время беременности;
- при предстоящих оперативных (инвазивных) манипуляциях на половых органах и органах малого таза;
- лицам с перинатальными потерями и бесплодием в анамнезе;
- половым партнерам больных ИППП;
- лицам, перенесшим сексуальное насилие [68, 69].

Применяют следующие виды исследования: микроскопическое исследование, исследования методами амплификации нуклеиновых кислот; культуральный метод исследования.

Микроскопическое исследование (мазок из заднего свода влагалища, цервикального канала). Обычно используется световая микроскопия нативного материала или окрашенного акридиновым оранжевым.

Метод обладает достаточно низкой чувствительностью (40–70%) [6–8] и требует исследования мазка сразу после взятия из-за утраты подвижности *T. vaginalis*. Этот метод не следует использовать для диагностики трихомоноза у мужчин. Им рекомендован культуральный метод исследования выделений, мочи и/или спермы, или исследование с помощью МАНК.

Комментарии: необходимым условием микроскопии нативного препарата является проведение исследования немедленно после получения биологического материала. Наиболее высокая чувствительность (до 70%) и специфичность (до 100%) микроскопического исследования нативного препарата установлена при клинически выраженных формах заболевания, в особенности у женщин [56].

Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК, ПЦР) обладают самой высокой чувствительностью и специфичностью, приближающимися к 100%.

Рекомендуется лабораторное подтверждение уrogenитального трихомоноза пациентам методами, направленными на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *T. vaginalis*, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации.

УУР — С; УДД — 2

Рекомендуется подтверждение диагноза уrogenитального трихомоноза лицам с выраженной клинической картиной на основании результатов лабораторного исследования нативного препарата микроскопическим методом (фазово-контрастная или темнопольная микроскопия): микроскопическое исследование на трихомонады (*Trichomonas vaginalis*) отделяемого женских половых органов и/или отделяемого из уретры [56].

УУР — С; УДД — 3

Рекомендуется лабораторное подтверждение уrogenитального трихомониаза пациентам с малосимптомными и бессимптомными формами заболевания на основании результатов: микробиологического (культурального) исследования отделяемого из уретры на *Trichomonas vaginalis* и/или микробиологического (культурального) исследования влагалищного отделяемого на *Trichomonas vaginalis* и/или микробиологического (культурального) исследования секрета простаты на *Trichomonas vaginalis* [56].

УУР — С; УДД — 5

Культуральный метод исследования (чувствительность 95%).

Комментарии: культуральное исследование показано при мало- и бессимптомных формах заболевания, а также в случаях, когда предполагаемый диагноз не подтверждается при микроскопическом исследовании. Чувствительность культурального исследования достигает 95%, но метод отличается большей трудоемкостью и длительностью выполнения по сравнению с молекулярно-биологическими методами, что ограничивает его применение [56].

При подтверждении диагноза «трихомоноз» обязателен скрининг на наличие других ИППП (включая сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С).

- *Не рекомендуется* лабораторная диагностика урогенитального трихомоноза пациентам всех возрастных групп и категорий на основании результатов микроскопического исследования окрашенных препаратов ввиду субъективизма оценки результатов исследования [56].

УУР — В; УДД — 2

- *Не рекомендуется* использование других методов лабораторных исследований, таких как прямая иммунофлюоресценция и иммуно-ферментный анализ для идентификации *T. vaginalis* и обнаружения антител к *T. vaginalis* для диагностики урогенитального трихомоноза пациентам всех возрастных групп и категорий [56].

УУР — С; УДД — 5

Комментарии: не следует применять биологические, химические и алиментарные провокации с целью повышения эффективности диагностики и лечения урогенитального трихомоноза пациентам всех возрастных групп и категорий [56].

Лечение трихомоноза

Показания к терапии трихомоноза:

- положительный результат любого из лабораторных методов обследования на наличие *T. vaginalis* (см. раздел «Диагностика») независимо от наличия симптомов;
- обнаружение *T. vaginalis* у половых партнеров.

Общие замечания по фармакотерапии

Вследствие высокой частоты поражения уретры и парауретральных желез у женщин рекомендовано использование препаратов системного действия, поэтому только интравагинальное использование геля, содержащего метронидазол или другие местные

формы нитроимидазолов, не рекомендовано, поскольку такое лечение не обеспечивает терапевтических концентраций нитроимидазолов в уретре и парауретральных железах [67].

Использование однократной схемы применения метронидазола в дозе 2 г имеет лучший комплаенс со стороны пациентов, но большую частоту неудач терапии, особенно если партнеры лечатся не одновременно. Возможно спонтанное излечение с частотой 20–25% [6, 7].

Препараты группы 5-нитроимидазола являются единственным средством для лечения урогенитального трихомоноза с доказанной эффективностью (А) при сохранении высокой чувствительности к *T. vaginalis*.

Первая линия терапии (А):

Метронидазол 2 г раз внутрь однократно

или

Метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки 5–7 дней

или

Тинидазол 2 г внутрь однократно

или

Орнидазол 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней

Тактика при персистенции/рецидиве трихомонадной инфекции

Убедитесь, что пациент в точности выполнил назначенное ему лечение:

1. Исключите вероятность выведения метронидазола из организма при рвоте, возможной после его приема внутрь.
2. Выясните возможность повторного инфицирования *T. vaginalis* от нового полового партнера или прежнего полового партнера, если он не получал лечения. В большинстве случаев при персистенции и/или рецидиве трихомонадной инфекции оказывается эффективным повторный курс стандартной терапии [6, 7]. Если повторный курс стандартной терапии оказывается неэффективным и исключены перечисленные выше причины рецидивирования трихомоноза, следует исключить возможную сопутствующую инфекцию, например, герпесвирусную.

Еще одной причиной неэффективности терапии могут оказать некоторые условно-патогенные микроорганизмы, которые можно обнаружить в вагинальном отделяемом (например, β -гемолити-

ческий стрептококк). Эти микроорганизмы способны вступать во взаимодействие с метронидазолом, снижая его эффективность. В таких случаях до повторного назначения очередного курса метронидазола с целью элиминации кокковой флоры рекомендовано провести эмпирическую терапию антибиотиками, в частности, эритромицином или амоксициллином.

В подавляющем большинстве случаев при увеличении дозы метронидазола или при использовании тинидазола происходит элиминация возбудителя. Устойчивость *T. vaginalis* к высоким дозам метронидазола встречается крайне редко. Период полувыведения у тинидазола более продолжительный, чем у метронидазола, а концентрация тинидазола в тканях мочеполовых органов выше таковой для метронидазола. Кроме того, в отношении большинства штаммов *T. vaginalis* минимальная подавляющая концентрация тинидазола ниже, чем у метронидазола.

Возможные варианты терапии трихомоноза при неэффективности описанных выше схем [6].

1. **Метронидазол 500 мг** внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней + **Метронидазол 1 г** во влагалище или прямую кишку 1 раз в сутки в течение 7 дней.
2. **Метронидазол (тинидазол) 2 г** внутрь 1 раз в сутки в течение 3–5 дней.

Особые ситуации

Инфекция, вызванная *T. vaginalis*, связана с 1,4-кратным увеличением вероятности преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек и рождения детей с малым весом для гестационного возраста [69].

При наличии трихомонадной инфекции у роженицы возможно повышение риска респираторных и генитальных инфекций новорожденных (С) [67].

Поскольку трихомоноз у женщин во время беременности сопровождается осложнениями исходов беременности, для их предотвращения лечение беременных при наличии симптомов осуществляется на любом сроке беременности, а при отсутствии симптомов лечение может быть отсрочено до 37 нед. беременности.

Схема лечения:

Метронидазол 2,0 г внутрь однократно [6, 7, 65].

В любом случае применение метронидазола, орнидазола и тинидазола возможно не ранее II триместра беременности с учетом

их влияния на плод. Лечение следует проводить при участии дерматовенерологов. Возможно применение метронидазола в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней [65].

Одновременно с пероральными препаратами возможно интравагинальное применение производных нитроимидазола в соответствии с инструкциями по применению.

Безопасность тинидазола во время беременности не оценивалась.

Период грудного вскармливания: на период лечения следует воздержаться от грудного вскармливания. Возобновление кормления возможно через 12–24 ч в случае применения метронидазола и через 3 сут. в случае применения тинидазола.

Рекомендуется для лечения детей старше 3 лет с целью эрадикации *T. vaginalis* и клинического выздоровления назначать перорально один из следующих препаратов: **метронидазол** или **орнидазол** в дозе 25 мг на кг массы тела перорально 1 раз в сутки в течение 5 дней [64, 70].

Скрининг и лечение половых партнеров

Все половые партнеры должны быть обследованы на ИППП и пролечены от трихомоноза независимо от результатов анализа на наличие *T. vaginalis*. По данным CDC, метаанализ 6 исследований показал слегка повышенную, но не статистически значимую связь между *T. vaginalis* и раком предстательной железы [70].

Если у мужчины — партнера женщины с трихомонозом — предполагается негонококковый уретрит, ему следует провести терапию против *T. vaginalis*. Во время лечения рекомендовано воздержаться от половых контактов до подтверждения излеченности всех половых партнеров (лечение завершено, симптомы отсутствуют).

Контроль излеченности и наблюдение

На основании микроскопического и культурального методов контроль излеченности можно проводить через 14 дней после окончания лечения. Контроль излеченности на основании МАНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) — не ранее, чем через 1 мес. после окончания лечения [56]. При отрицательных результатах обследования и исчезновении признаков воспаления у исходно симптомных пациентов дальнейшее наблюдение не показано, если у полового партнера не выявлены другие ИППП (сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С) [56, 71].

Из-за высокой частоты повторного заражения среди женщин, получавших лечение от трихомоноза, рекомендуется повторное те-

стирование на *T. vaginalis* всем сексуально активным женщинам в течение < 3 месяцев после первоначального лечения, независимо от того, считают ли они, что их половые партнеры получали лечение [71]. Если повторное тестирование через 3 месяца невозможно, клиницисты должны проводить повторное тестирование каждый раз, когда пациенты в следующий раз обращаются за медицинской помощью менее чем через 12 месяцев после первоначального лечения.

Одновременное лечение всех половых партнеров имеет принципиально важное значение для предотвращения повторных инфекций. Партнерам также следует рекомендовать воздерживаться от половых контактов до тех пор, пока они и их половые партнеры не пройдут курс лечения и не исчезнут какие-либо симптомы, и не будут получены контрольные результаты лабораторного обследования, свидетельствующие об отсутствии возбудителя.

3.3. Хламидийная инфекция

Хламидийная инфекция относится к числу самых частых бактериальных инфекций, передаваемых половым путем. Возбудитель этого заболевания *Chlamydia trachomatis* — грамтрицательный микроорганизм, который является облигатным внутриклеточным паразитом, неспособным размножаться вне клетки-хозяина, так как не имеет собственной АТФ.

Хламидии существуют в двух формах: элементарного (ЭТ) и ретикулярного тельца (РТ), различающихся как по морфологическим, так и по биологическим свойствам. Заражение происходит высоко инфекционным ЭТ, имеющим тропность к клеткам цилиндрического эпителия, после чего внутри клетки происходит преобразование ЭТ в РТ, способное к росту и делению. Этот процесс проходит через стадию образования переходных, так называемых промежуточных телец. После формирования РТ начинается процесс их деления, как это свойственно бактериям, после чего, также через образование промежуточных телец, образуются ЭТ следующего поколения. Полный цикл репродукции хламидии равен 48–72 ч. Весь этот процесс проходит не просто внутри клетки, но внутри так называемого хламидийного включения, которое образуется после попадания ЭТ внутрь клетки, где в результате размножения РТ накапливается большое количество как самих РТ, так

и ЭТ следующих поколений, что с увеличением размеров включения завершается разрушением пораженной клетки и выходом хламидий во внеклеточное пространство с возможностью последующего заражения новых клеток цилиндрического эпителия. Если возникают какие-то неблагоприятные условия для существования хламидий, но неспособные приводить к их гибели, например, воздействие неэффективных в отношении них антибиотиков или их использование в недостаточных дозах, то хламидии способны приостановить свое развитие, что может привести к длительному внутриклеточному паразитированию их в персистирующем состоянии на стадии развития, при котором антибиотики не способны на них подействовать. Такое состояние позволяет хламидиям сохранить свою жизнеспособность в неблагоприятных условиях, включая антибактериальную терапию.

Поскольку *Chlamydia trachomatis* обладает тропизмом к цилиндрическому эпителию, то внедрение их в эти клетки организма возможно во всех местах, где такой эпителий имеется, то есть слизистую уретры, цервикального канала, маточных труб, эндометрия, прямой кишки, ротоглотки и конъюнктивы глаз. При этом возможно развитие соответствующих заболеваний, в зависимости от того, поражены ли только нижние отделы мочеполовых путей или процесс распространился на более высокие отделы.

У женщин при поражении нижних отделов могут возникнуть вестибулит, уретрит, цервицит, цистит или вульвовагинит, а при распространении инфекции в более высокие отделы развивается сальпингоофорит и эндометрит. При хламидийной инфекции аноректальной области может развиваться проктит, при попадании хламидий на слизистую ротоглотки — фарингит, а если поражена конъюнктура глаза, нередко наблюдается хламидийный конъюнктивит.

Осложнения хламидийной инфекции у женщин могут проявляться в виде хламидийного пельвиоперитонита или перигепатита (синдром Фитца—Хью—Кертиса). Крайне редко (в 10 раз реже, чем у мужчин) у женщин встречается приобретенный половым путем реактивный артрит (Sexually acquired reactive arthritis, SARA).

Хламидийная инфекция у беременных

Хламидийная инфекция способна приводить к прерыванию беременности на любом сроке, развитию фетоплацентарной недостаточности, внутриутробному инфицированию плода, а также

послеродовым воспалительным заболеваниями у роженицы и новорожденного.

Хламидийная инфекция у новорожденных

Как правило, хламидийная инфекция передается новорожденным от инфицированной матери во время родов и чаще всего проявляется в виде конъюнктивита. Но возможно и внутриутробное инфицирование, которое может проявляться в виде генерализованной формы, синдрома желтухи, фетального гепатита, задержки внутриутробного развития [72].

Эпидемиология

Хламидийная инфекция является наиболее часто регистрируемым бактериальным инфекционным заболеванием из числа ИППП. В Российской Федерации заболеваемость хламидийной инфекцией в 2021 г. составила 17,9 случаев на 100 тыс. населения. По данным CDC, хламидийная инфекция является самой распространенной ИППП и в Соединенных Штатах, причем ее распространенность наиболее высока среди лиц в возрасте до 24 лет [6, 73]. Заражение женщин *C. trachomatis* может привести к множественным последствиям, наиболее серьезными из которых являются ВЗОМТ, внематочная беременность и бесплодие. Некоторые женщины, у которых диагностирована неосложненная инфекция шейки матки, уже имеют субклиническую инфекцию верхних отделов половых путей. Бессимптомная инфекция распространена как среди мужчин, так и среди женщин. Для выявления хламидийной инфекции часто полагаются на скрининговые тесты. Так, CDC рекомендует проводить ежегодный скрининг на хламидии всех сексуально активных женщин в возрасте до 25 лет, а также скрининг более старшего возраста, если у них имеется повышенный риск заражения (например, женщин, у которых появился новый сексуальный партнер, имеется более одного сексуального партнера или сексуальный партнер, у которого есть ИППП) [55]. В когорте студенток колледжей случаи хламидийной инфекции также были связаны с БВ и инфекцией ВПЧ высокого риска [74]. Было продемонстрировано, что программы скрининга на хламидиоз снижают частоту ВЗОМТ среди женщин [75, 76].

Среди женщин скрининг на хламидиоз должен быть в первую очередь направлен на как можно более раннее выявление и лечение хламидиоза, профилактику осложнений этой инфекции, а также на обследование и лечение их партнеров, в то время как целевой

скрининг на хламидиоз у мужчин следует рассматривать только тогда, когда позволяют ресурсы. В определенных ситуациях (например, сексуально-активным подросткам женского пола или МСМ) может быть показан более частый скрининг, чем ежегодный, на основании рискованного поведения.

Диагностика хламидийной инфекции

Согласно современным требованиям, диагноз хламидийной инфекции следует устанавливать исключительно с помощью МАНК. Материалом для исследования на хламидии у женщин являются мазки из влагалища или цервикального канала, а дополнительно и первая порция мочи. У мужчин уретральную инфекцию, вызванную *C. trachomatis*, можно диагностировать путем исследования первой порции мочи или уретрального мазка. МАНК являются наиболее чувствительными тестами для этих образцов и рекомендуются для выявления инфекции *C. trachomatis* [77]. Согласно рекомендациям CDC, образцы вагинальных мазков могут быть собраны как медицинским работником, так и самой пациенткой. Считается, что образцы вагинальных мазков, собранные пациентками, эквивалентны по чувствительности и специфичности образцам, собранным врачом, если для исследования используются МАНК [78, 79], и эта стратегия скрининга весьма приемлема среди женщин [80, 81].

Ректальная и ротоглоточная инфекция, вызванная *C. trachomatis*, у лиц, практиковавших анальный или оральный половой акт, может быть диагностирована с помощью тестирования в месте анатомического воздействия. Данные показывают, что эффективность МАНК в отношении ректальных мазков, взятых самостоятельно, сопоставима с ректальными мазками, взятыми врачом, и эта стратегия сбора образцов для скрининга ректального поражения *C. trachomatis* весьма приемлема для мужчин [82, 83]. Экстрагенитальное тестирование на хламидии в ректальной области может быть рекомендовано женщинам на основании анамнеза, связанного с соответствующим сексуальным поведением. Большинство людей, у которых обнаруживали *C. trachomatis* в ротоглотке, не имели орофарингеальных симптомов.

Лечение

Лечение лиц с *C. trachomatis* предотвращает неблагоприятные последствия для репродуктивного здоровья и продолжение передачи инфекции половым путем. Кроме того, лечение половых

партнеров может предотвратить повторное заражение и заражение других партнеров. Лечение беременных женщин обычно предотвращает передачу *C. trachomatis* новорожденным во время родов. Лечение должно быть проведено всем лицам с хламидийной инфекцией незамедлительно по установлении диагноза.

Рекомендуемая схема лечения хламидийной инфекции у подростков и взрослых [73]

Доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней
или
Миноциклин 100 мг 2 раза в сутки течение 7 дней

Альтернативные схемы [73]

Азитромицин 1 г перорально однократно
или
Офлоксацин 400 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней

Наблюдательные исследования показали, что доксициклин более эффективен, чем азитромицин при ректальной инфекции, вызванной *C. trachomatis* у мужчин и женщин [84, 85]. Имеющиеся данные подтверждают, что доксициклин эффективен при урогенитальных, ректальных и ротоглоточных инфекциях, вызванных *C. trachomatis*.

Хотя азитромицин сохраняет высокую эффективность при урогенитальной инфекции *C. trachomatis* среди женщин, существуют опасения относительно эффективности азитромицина при сопутствующей ректальной инфекции *C. trachomatis*. Неадекватно пролеченная ректальная инфекция, вызванная *C. trachomatis*, у женщин может увеличить риск повторного заражения *C. trachomatis* путем аутоинокуляции из аноректального участка во влагалище [86].

Согласно рекомендациям CDC (2021), эритромицин больше не следует использовать для лечения хламидийной инфекции из-за частых побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могут привести к несоблюдению режима лечения. Когда несоблюдение схемы лечения с доксициклином вызывает серьезную озабоченность, альтернативным вариантом лечения является схема с азитромицином 1 г однократно, но с обязательным

тестированием на наличие инфекции после лечения, поскольку такая схема продемонстрировала более низкую эффективность лечения у лиц с ректальной инфекцией. Для обеспечения максимальной приверженности рекомендуемым методам лечения одномоментная терапия азитромицином под непосредственным наблюдением медицинского специалиста всегда должна быть доступна для лиц, для которых соблюдение режима многодневного дозирования является серьезной проблемой.

Рекомендуемый режим лечения хламидийной инфекции во время беременности [73]

Азитромицин 1 г перорально однократно

или

Амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней

Лечение беременных, больных хламидийной инфекцией, следует проводить на любом сроке беременности антибактериальными препаратами, учитывая их возможное влияние на плод. При назначении азитромицина необходимо приостановить кормление ребенка грудью на время лечения, если предполагаемая польза для матери превышает риск для новорожденного. Выявлена связь применения макролидов во время беременности, особенно эритромицина, с неблагоприятными воздействиями на детей [72, 73].

Амоксициллин является лишь альтернативным препаратом для лечения беременных с хламидийной инфекцией из-за риска персистенции хламидий после применения антибиотиков бета-лактомового ряда.

Систематические обзоры и метаанализы отмечают связь применения макролидных противомикробных препаратов, особенно эритромицина, во время беременности с неблагоприятными исходами у детей, что предполагает осторожное использование препаратов этой группы во время беременности [87, 88].

Лечение детей с хламидийной инфекцией

Согласно рекомендациям Минздрава Российской Федерации (2024), с целью эрадикации *Chlamydia trachomatis* у детей в возрасте до 8 лет и/или с массой тела менее 45 кг им следует назначать перорально азитромицин [73]. Лечение хламидийной инфекции у детей в возрасте старше 8 лет и/или с массой тела более 45 кг проводится в соответствии со схемами лечения у взрослых с учетом противопоказаний.

Данные об эффективности и оптимальной дозе азитромицина для лечения хламидийной инфекции у младенцев и детей с массой тела < 45 кг ограничены, имеющиеся данные показывают, что может быть эффективным короткий курс терапии (азитромицин 20 мг на килограмм массы тела 1 раз в сутки в течение 3 дней), а также азитромицин 10 мг на килограмм массы тела в сутки в течение 7 дней [73].

При генерализованной форме хламидийной инфекции и неонатальной пневмонии в условиях стационара возможно применение эритромицина внутривенно: детям первых трех месяцев жизни по 20–40 мг на килограмм массы тела в сутки (при тяжелых инфекциях доза может быть удвоена), детям старше 4 месяцев в дозе 30–50 мг на килограмм массы тела в сутки за 2–4 введения в течение 14–21 дня.

Новорожденным с хламидийным конъюнктивитом *рекомендовано* назначать эритромицин по 50 мг на килограмм массы тела в сутки, разделенных на 4 приема в течение 14 дней [54]. Также в мировой практике применяется азитромицин, который назначают по 20 мг на килограмм массы тела внутрь однократно в сутки в течение 3 дней; новорожденным от матерей с нелеченной хламидийной инфекцией может быть назначено профилактическое лечение при невозможности проведения их обследования [73].

Сопутствующая ВИЧ-инфекция

Лица с хламидиозом и ВИЧ-инфекцией должны получать тот же режим лечения, что и лица, не инфицированные ВИЧ.

Наблюдение после лечения

Чтобы свести к минимуму передачу заболевания половым партнерам, лица, получающие лечение от хламидиоза, должны быть проинструктированы о воздержании от половых контактов в течение 7 дней после однократной терапии или до завершения 7-дневного курса лечения и исчезновения симптомов, если они присутствуют. Чтобы свести к минимуму риск повторного заражения, пациенты также должны быть проинструктированы воздерживаться от половых контактов до тех пор, пока не будут пролечены все их половые партнеры. Лица, у которых диагностирован хламидиоз, должны пройти тестирование на ВИЧ, гепатиты В и С, а также гонорее и сифилис.

Использование МАНК для выявления хламидий менее чем через 4 недели после завершения терапии не рекомендуется, поскольку длительное присутствие нежизнеспособных организмов может привести к ложноположительным результатам [89, 90].

В большинстве случаев хламидийную инфекцию после лечения обнаруживают не в результате неэффективности лечения, а скорее в результате повторного заражения, вызванного отказом половых партнеров от лечения или началом половой жизни с новым инфицированным партнером [91], что указывает на необходимость улучшения просвещения и лечения половых партнеров. Повторные инфекции вызывают повышенный риск ВЗОМТ и других осложнений у женщин. Мужчины и женщины, которые лечились от хламидиоза, должны пройти повторное тестирование примерно через 3 месяца после лечения, независимо от того, считают ли они, что их половые партнеры лечились.

Обследование половых партнеров

Половые партнеры должны быть направлены на обследование, тестирование и предполагаемое лечение, если они имели половой контакт с инфицированным партнером в течение 60 дней, предшествовавших появлению у пациента симптомов или диагнозу хламидиоза.

3.4. Инфекции, обусловленные *Mycoplasma genitalium*

M. genitalium — единственный абсолютный патоген из рода микоплазм. У женщин *M. genitalium* ассоциируется с цервицитом, ВЗОМТ, преждевременными родами, самопроизвольным абортom и бесплодием, причем риск таких неблагоприятных исходов беременности у женщин, инфицированных *M. genitalium*, увеличивается примерно в два раза [74]. Инфекции *M. genitalium* среди женщин часто протекают бессимптомно.

По данным CDC (2021), *M. genitalium* может быть обнаружена у 10–30% женщин с клинически выраженным цервицитом [92–95]. *M. genitalium* обнаруживают у 7–10% женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза [96]. У женщин с *M. genitalium* отмечали повышенный уровень провоспалительных цитокинов, а после элиминации патогена уровень этих цитокинов возвращался к исходному уровню [95]. *M. genitalium* чаще выявляют в шейке матки или эндометрии у женщин с ВЗОМТ, чем у женщин без ВЗОМТ [97–103]. Распространенность *M. genitalium* среди женщин с ВЗОМТ колеблется от 4% до 22% [104, 105]. Недавние

исследования с использованием высокочувствительных тестов МАНК на *M. genitalium* при гистологически определенном эндометрите сообщают о значительно повышенном риске ВЗОМТ при этой инфекции [106].

Данные серологических исследований типа «случай — контроль» [107–109] и метаанализа клинических исследований [110] указывают на потенциальную роль *M. genitalium* в возникновении бесплодия. Данные относительно внематочной беременности и неонатальной инфекции *M. genitalium* ограничены [111, 112].

Ректальная инфекция *M. genitalium* была зарегистрирована у 3% женщин [113] и часто протекает бессимптомно. Точно так же нет никаких доказательств того, что *M. genitalium* вызывает симптомы со стороны ротоглотки или системное заболевание.

В Российской Федерации существуют определенные правила статистического учета инфекций, вызванных *M. genitalium*. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава Российской Федерации, для статистического учета урогенитальных заболеваний, вызванных *Mycoplasma genitalium*, в настоящее время возможно использование шифра МКБ-10 «A63.8 Другие уточненные заболевания, передаваемые преимущественно половым путем» с дальнейшим указанием топического диагноза, представленного в соответствующих разделах МКБ-10:

- уретрит, вызванный *Mycoplasma genitalium*;
- цервицит, вызванный *Mycoplasma genitalium*;
- сальпингоофорит, вызванный *Mycoplasma genitalium*;
- эндометрит, вызванный *Mycoplasma genitalium* [109].

Диагностика инфекций *Mycoplasma genitalium*

Ввиду очень малых размеров (*Mycoplasma genitalium* является самой маленькой из известных бактерий, соизмеримой по размерам с вирусами, поэтому в светоптический микроскоп ее увидеть невозможно), а также сложностей с ростом этого микроорганизма на питательной среде единственным способом выявления этой инфекции являются методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК).

Лечение инфекций, вызванных *Mycoplasma genitalium* [109]

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава Российской Федерации [97] с целью эрадикации *Mycoplasma genitalium* у взрослых следует назначать перорально:

Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем **азитромицин 1 г** однократно в начальной дозе, затем 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней (суммарная доза азитромицина 2,5 г)

или

Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем **моксифлоксацин 400 мг** 1 раз в сутки внутрь в течение 7 дней

С целью лечения сальпингоофорита и эндометрита, вызванных *Mycoplasma genitalium*, с целью эрадикации *Mycoplasma genitalium* у взрослых следует назначать перорально [99]:

Доксициклин 100 мг 2 раза в сутки течение 14–21 дней

или

Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки в течение 14–21 дней

Лечение беременных и детей

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава Российской Федерации с целью эрадикации *Mycoplasma genitalium* следует назначать препараты группы макролидов [99]. При этом лечение беременных на любом сроке беременности следует проводить антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод и при участии врачей-дерматовенерологов. Возможно назначение **эритромицина 500 мг** 4 раза в день в течение 7 дней или 500 мг 2 раза в день в течение 14 дней [99].

Лечение детей проводится в соответствии со схемами назначения у взрослых в зависимости от возраста, массы тела и с учетом противопоказаний [99].

Устойчивость к противомикробным препаратам

У *Mycoplasma genitalium* описана устойчивость ко всем антибактериальным препаратам, которые используют для лечения этой инфекции. В связи с отсутствием у *M. genitalium* клеточной стенки антибиотики, воздействующие на биосинтез клеточной мембраны (бета-лактамы, включая пенициллины и цефалоспорины), неэффективны против этого микроорганизма. Из-за высокой частоты резистентности к макролидам при неудачах лечения и эффективного отбора дополнительной резистентности не следует использовать дозу 1 г азитромицина [114]. Рези-

стентность к азитромицину быстро растет, что было подтверждено многочисленными исследованиями. По данным CDC (2021), распространенность молекулярных маркеров устойчивости к макролидам, которая сильно коррелирует с неэффективностью лечения, колеблется от 44% до 90% в США, Канаде, Западной Европе и Австралии [6, 115, 116]. Распространенная практика лечения инфекций, вызванных *Mycoplasma genitalium*, азитромицином вызвала повсеместную селекцию резистентности к этому антибиотику [117, 118]. Распространенность маркеров резистентности к хинолонам намного ниже [119–122]. Первые клинические неудачи лечения после применения моксифлоксацина были связаны именно с мутацией S83I в гене *parC* [117, 123]. Распространенность мутации S83I в США колеблется от 0% до 15% [124], однако корреляция с неэффективностью лечения фторхинолонами менее постоянна, чем с мутациями, связанными с устойчивостью к макролидам [125–127]. Клинически значимая резистентность к хинолонам часто связана с сосуществующей резистентностью к макролидам [117]. Оптимальным является использование возможности определения устойчивости к макролидам в процессе начала лечения инфекций, вызванных *Mycoplasma genitalium*, антибиотиками тетрациклинового ряда. Если такая устойчивость не установлена, то в случае неэффективности тетрациклинов лечение можно будет продолжить азитромицином, а если установлена, то фторхинолоновым антибиотиком. В рамках этого подхода в качестве начальной эмпирической терапии назначают доксициклин, который даже при ограниченной эффективности снижает нагрузку возбудителя на организм, после чего, если *M. genitalium* сохраняются, назначают макролиды и лечат инфекцию, вызванную *M. genitalium* высокими дозами азитромицина. Если *M. genitalium* оказывается устойчивой к макролидам, лечат моксифлоксацином [128–130].

Рекомендуемые стандартные схемы лечения ВЗОМТ, как правило, неэффективны против *M. genitalium*. Начальная эмпирическая терапия ВЗОМТ, включающая доксициклин в дозе 100 мг перорально 2 раза в сутки в течение 14 дней, должна быть проведена во время обращения за медицинской помощью. При обнаружении *M. genitalium* схема моксифлоксацина 400 мг перорально один раз в день в течение 14 дней была эффективной для эрадикации микроорганизма.

Контроль излеченности

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава Российской Федерации [97], установление излеченности урогенитальных заболеваний, вызванных *Mycoplasma genitalium*, проводится на основании результатов исследования методами ПЦР и ПЦР в реальном времени не ранее чем через месяц после окончания антибактериальной терапии. При отрицательных результатах обследования пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

Глава 4

НЕТРАНСМИССИОННЫЕ СЕКСУАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ (ИНФЕКЦИИ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С ПОЛОВОЙ ПЕРЕДАЧЕЙ)

4.1. Бактериальный вагиноз

Определение

Бактериальный вагиноз (БВ) — это клинический дисбиотический синдром, характеризующийся микробным дисбалансом во влагалище и возникающий в результате замены нормальных видов *Lactobacillus spp.*, продуцирующих молочную кислоту и перекись водорода, высокими концентрациями анаэробных бактерий — *Bacteroides/Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, включая *Gardnerella vaginalis*, *Fannyhessia vaginae* (ранее *Atopobium vaginae*) и другие БВ-ассоциированные бактерии. Примечательной особенностью является появление полимикробной биопленки на вагинальных эпителиальных клетках [131]. Существует мнение, что БВ — самостоятельная нозологическая форма заболевания [9].

Синонимы: неспецифический вагиноз, анаэробный вагиноз, гарднереллез, аминокольпит, лактобациллез, вагинальный дисмикробизм, дисбактериоз влагалища, вагинальный бактериоз.

Классификация

Первичный БВ — впервые возникшее симптоматическое состояние (см. определение выше).

Рецидивирующий БВ — 2 эпизода за полгода или 3 и более эпизодов в год.

Код по МКБ-10¹

Международная классификация болезней 10-го пересмотра не выделяет БВ в самостоятельное заболевание, поэтому статистически его относят к №89 — «Другие невоспалительные заболевания влагалища».

Эпидемиология

БВ — наиболее частая причина патологических вагинальных выделений у женщин репродуктивного возраста, однако нечасто он может наблюдаться у девочек до менархе и среди женщин в период менопаузы [9, 132–133]. БВ встречается в различных популяциях женщин от 16 до 65%, у 15–37% беременных, а при патологических белях до 87%. Считается, что в современном мире каждая женщина хотя бы один раз в жизни имела БВ [9].

Этиология и патогенез

В этиологическом отношении БВ — это нарушение баланса, соотношения лактобацилл и других микроорганизмов. А в патогенетическом аспекте — это формирование полимикробных биопленок.

БВ — полимикробное заболевание. При нем происходит замещение протективных лактобацилл анаэробными микроорганизмами, такими как *Bacteroides/Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veillonella spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Fannyhessia (Atopobium) vaginae*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.* и др. С помощью метагеномного анализа выделяют три уровня БВ-ассоциированных бактерий (Bacterial Vaginosis-Associated Bacteria, BVAB-1,2,3). БВАБ 1 — геномная группа *Clostridiales*; БВАБ 2 — геномная группа *Oscillospiraceae* бактериальные штаммы CHIC02; БВАБ 3 — геномная группа *Mageeibacillus indolicus*.

Одного конкретного возбудителя БВ не существует. Этиологическим фактором является совокупность условно-патогенных микроорганизмов из состава вагинальной микробиоты (редко микробиоты ЖКТ) и их большое количество. *F. vaginae* может встречаться в составе нормальной микробиоты влагалища в небольшом количестве, однако при увеличении их количества $> 10^5$ ГЭ/мл (КОЕ/мл) эти микроорганизмы служат маркером неблагополучия вагинального биотопа, а также диагностическим критерием БВ, особенно

¹ В МКБ-11 Бактериальный вагиноз зашифрован под кодом «MF3A. Выделения из влагалища» или «1N0Z. Инфекция неуточненная», или «GA02.Z. Вагинит неуточненный».

при обнаружении вместе с *G. vaginalis* [134–136]. *F. vaginae* методом ПЦР обнаруживается у 70% больных БВ [137]. У некоторых женщин наблюдаются временные (транзиторные) изменения микробиоты влагалища, в то время как у других подобные изменения могут существовать в течение более длительных интервалов [138]. Патогенез БВ изучается до настоящего времени. Рассматриваются иммунологические и эндокринологические механизмы, а также негативная роль антибиотикотерапии. Большое значение имеет формирование микробных биопленок.

Причины возникновения и развития БВ до настоящего времени непонятны, однако доказано, что БВ связан с наличием большого числа половых партнеров (не только мужчин, но и женщин) и их частой сменой. БВ нередко возникает после смены полового партнера, при частых влагалищных душах и спринцеваниях, при применении антибиотиков, локальных спермицидов, некоторых гормональных препаратов, вагинальных колец. К факторам риска, ассоциированным с развитием БВ, также относят перенесенные СТИ (хламидиоз, гонорея, трихомоноз); гипоестрогенные состояния. Есть данные о том, что гормональная контрацепция (КОК либо прогестины) имеет положительный эффект в отношении профилактики рецидивов БВ [139–141].

Факторы риска развития БВ [9, 142–148]:

- характер половой жизни (частая смена половых партнеров, их большое количество, несколько сексуальных партнеров-мужчин или несколько сексуальных партнеров-женщин);
- перенесенные СТИ (хламидиоз, гонорея, трихомоноз);
- частые влагалищные души, спринцевания;
- ятрогенные факторы: антибиотикотерапия, использование внутриматочных средств для контрацепции, вагинальных колец и pessaries, применение спермицидов, медьсодержащих ВМС [140, 141];
- гипоестрогенные состояния;
- отсутствие презерватива;
- серопозитивность к ВПГ-2;
- распространенность БВ увеличивается во время менструаций.

Есть данные о том, что гормональная контрацепция не увеличивает риск БВ и даже имеет положительный эффект в отношении

профилактики рецидивов [149–151]. Дефицит витамина D не является фактором риска развития БВ [152].

Пути передачи

У взрослых: БВ не относится к ИППП, однако есть связь между возникновением заболевания и наличием большого числа половых партнеров (не только мужчин, но и женщин) и их частой сменой [9, 152], различными способами сексуальных отношений (оральные, анальные контакты).

В последнее время появляются статьи, в которых предполагается половой путь передачи некоторых микроорганизмов, ассоциированных с БВ от женщин к женщинам и от женщин к мужчинам. Несмотря на то, что некоторые бактерии, ассоциированные с БВ, можно обнаружить на мужских гениталиях [153–155], лечение половых партнеров мужского пола не помогло предотвратить рецидив БВ [156]. Среди женщин, предпочитающих секс с женщинами, наблюдается высокий уровень конкордантности БВ [157]. Тем не менее ни в одном исследовании не оценивалось лечение половых партнеров-лесбиянок для предотвращения рецидива БВ. Сексуально неактивные женщины редко болеют БВ [158]. Кроме того, мужское обрезание снижает риск БВ среди женщин [159].

Контактно-бытовое инфицирование (через предметы быта, туалетные сиденья, полотенца, постельные принадлежности, медицинский инструментарий, в бассейне и т.п.) исключено.

Клиника БВ

Жалобы (субъективные симптомы): обильные выделения с запахом несвежей рыбы, который может усиливаться после попадания спермы или мыльного раствора во влагалище; дискомфорт в области интроитуса; редко встречаются диспареуния, жжение, зуд, раздражение вульвы.

Объективные признаки. БВ проявляется обильными гомогенными, жидкими, неприятно пахнущими выделениями белого или светло-серого оттенка, нередко с пузырьками газа, сплошным слоем покрывающими стенки влагалища. Признаки воспаления слизистой оболочки влагалища (гиперемия, отек), как правило, отсутствуют. Для БВ характерны спонтанные обострения и ремиссии.

При измерении *pH* ВЖ с помощью индикаторных полосок Кольпо-тест *pH* (Биосенсор АН, Россия) показатель кислотности сдвигается в щелочную сторону от 4,5 до 7,5 [160].

Положительный аминовый тест — появление или усиление неприятного запаха несвежей рыбы при смешивании 10% раствора гидроокиси калия (10% раствор КОН) с ВЖ.

Осложнения БВ

Наличие БВ сопряжено с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями в акушерско-гинекологической практике [9].

В гинекологии: женщины с БВ подвергаются повышенному риску заражения ИППП, такими как ВИЧ [161], поскольку специфические бактерии, ассоциированные с БВ, могут повышать восприимчивость к ВИЧ [162, 163] и риск передачи ВИЧ половым партнерам-мужчинам [164]. Также повышается риск заражения ВПЧ, *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis* [165, 166], *M. genitalium* [167], ВПЧ [168] и ВПГ-2 [169, 170].

БВ ассоциирован с инфекционными осложнениями после гистерэктомии и некоторых других гинекологических операций, абортов, а также с возникновением воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), тазовых абсцессов при установке внутриматочных контрацептивов, перитонита, цервикальных интраэпителиальных неоплазий. У женщин с ВЗОМТ БВ-ассоциированная микробиота может попадать в эндометрий и маточные трубы. Возникновение эндометрита, ВЗОМТ, параметрита после инвазивных манипуляций и хирургических вмешательств (гистеросальпингография, биопсия эндометрия, введение внутриматочного контрацептива, выскабливание стенок полости матки, гистерэктомия, кесарево сечение), а также повышенная восприимчивость к ИППП, в особенности ВИЧ и генитальному герпесу, могут ассоциироваться с БВ [9, 170].

В акушерской практике: БВ способствует развитию самопроизвольного аборта [171, 172], внутриамниотической инфекции, преждевременному отхождению околоплодных вод, преждевременным родам, рождению маловесных детей, эндометриту и сепсису после кесарева сечения [9].

Диагностика БВ [171–173]

Так как жалобы и данные гинекологического осмотра являются характерными, но не являются специфичными для БВ, верификация диагноза должна базироваться на сопоставлении клинических симптомов и лабораторных признаков.

Критерии постановки диагноза

Общепринятым методом диагностики БВ является использование критериев Amsel R. и соавт. [171–173]. Сочетание трех из

перечисленных ниже четырех признаков свидетельствует о наличии БВ. Критерии постановки диагноза БВ:

- 1) наличие гомогенных беловато-серых выделений, равномерно распределяющихся по стенкам влагалища;
- 2) повышение уровня влагалищного pH > 4,5.

Важно!

pH-метрия — обязательный метод диагностики!!!

Эффективность pH-метрии вагинальной жидкости доказана во многих рандомизированных клинических исследованиях [161, 173]. Для измерения кислотности ВЖ могут использоваться специальные тест-полоски (Кольпо-тест pH, Биосенсор АН, Россия), специальные перчатки или зеркала с встроенными индикаторами определения ионов H^+ [174, 175].

- 3) положительный аминовый тест с 10% раствором гидроокиси калия (присутствие специфического запаха несвежей, гнилой рыбы) — определение летучих аминов;
- 4) обнаружение «ключевых клеток» (вагинальные эпителиоциты, покрытые сплошь прилипшими бактериями) в нативных препаратах или в мазках, окрашенных по Граму.

В 1991 г. для диагностики БВ Nugent R. и соавт. [176] предложили полуколичественную оценку (в баллах от 0 до 10) мазков ВЖ, окрашенных по Граму (табл. 6). Количество крупных грамположительных палочек (морфотип *Lactobacillus spp.*) и снижение их количества оценивается в интервале от 0 до 4 баллов, что соответствует преобладанию *лактобактерий*. Количество мелких грамвариабельных палочек (морфотип *G. vaginalis u Bacteroides spp.*) также оценивается от 0 до 4 баллов. Наличие изогнутых грамвариабельных мелких палочек (морфотип *Mobiluncus spp.*) оценивается от 0 до 2 баллов. Таким образом, микробиота вагинальных выделений может быть оценена в интервале от 0 до 10 баллов. Количество баллов в пределах 0–3 — нормоценоз, 4–6 — промежуточный тип, а 7–10 — считается картиной, характерной для БВ.

Обнаружение по крайней мере трех критериев Амсея коррелирует с результатами окрашивания по Граму [176]. Чувствительность и специфичность критериев Amsel составляют 37–70% и 94–99% соответственно по сравнению с оценкой Nugent [177, 178].

Таблица 6

Полуколичественная оценка морфотипов бактерий вагинальных выделений при микроскопическом исследовании мазков, окрашенных по Граму
(Nugent R. и соавт., 1991)* [176]

Баллы**	Морфотип <i>Lactobacillus spp.</i>	Морфотипы <i>G. vaginalis</i> , <i>Bacteroides spp.</i>	Морфотип <i>Mobiluncus spp.</i>
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ или 2+
2	2+	2+	3+ или 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Примечания: * — морфотипы определяются как среднее число бактерий, обнаруженное при масляной иммерсионной микроскопии мазков из влагалища, помещенных на предметное стекло и окрашенных по Граму при просмотре не менее 5 полей зрения. Ув. светового микроскопа $\times 1000$. Меньше баллов дается изогнутым грамвариабельным палочкам. Сумма баллов = *Lactobacillus spp.* + *G. vaginalis* и *Bacteroides spp.* + изогнутые палочки; **: (0) — отсутствие каких-либо морфотипов (бактериальных клеток) в поле зрения; (1+) — присутствует < 1 морфотипа; (2+) — присутствует от 1 до 4 морфотипов; (3+) — присутствует от 5 до 30 морфотипов; (4+) — присутствует 30 морфотипов и более.

Лабораторные методы

1. *Микроскопия* нативных и/или окрашенных по Граму биологических материалов (ВЖ, соскоб эпителия влагалища, шейки матки), в которых обнаруживаются «ключевые клетки». Микроскопия вагинальных мазков по Граму считается эталонным стандартным лабораторным методом диагностики БВ, используется для определения относительной концентрации лактобацилл, мелких грамотрицательных и грамвариабельных палочек (*G. vaginalis* или *Bacteroides*) и изогнутых, в виде запятых, грамотрицательных палочек (например, *Mobiluncus*).

Для диагностики бактериального вагиноза необходимо отмечать наличие/отсутствие следующих признаков:

- уменьшение количества или исчезновение лактобацилл — грамположительных палочек различной длины и толщины;
- увеличение количества смешанной микробной (не лактобациллярной) микрофлоры;
- наличие «ключевых» клеток, которые представляют собой поверхностные клетки эпителия влагалища с адгезируемыми на них бактериями, за счет чего эпителиальная клетка имеет «зернистый» вид. Края «ключевых» клеток выглядят

нечеткими или «пунктирными» вследствие адгезии мелких грамотрицательных или грамвариабельных палочек и кокков, в частности *Gardnerella*, *Mobiluncus* и других бактерий. Часто их невозможно различить между собой;

- г) отсутствие лейкоцитарной реакции (у большинства пациентов), отношение лейкоцитов к клеткам эпителия менее чем 4:1.

2. *Культуральное исследование* для верификации диагноза БВ не рекомендуется в виду низкой специфичности, так как *G. vaginalis* нередко обнаруживается у здоровых женщин или возможно бессимптомное носительство гарднерелл [9]. В настоящее время исследования микробиоты естественных полостей и покровов организма человека, в норме содержащих многочисленные виды микроорганизмов (например, ЖКТ, влагалище, кожа), все еще малоинформативно. Однако посевы могут выполняться при наличии показаний для определения видового и количественного состава вагинальной микробиоты, при этом могут быть обнаружены изменения, характерные для бактериального вагиноза:

- общая микробная масса превышает 10^9 КОЕ/мл;
- при использовании только аэробных условий культивирования рост микроорганизмов отсутствует или наблюдается рост сопутствующих условно патогенных микроорганизмов, чаще в небольшом количестве;
- полимикробный характер микробиоты с абсолютным преобладанием облигатно-анаэробных видов и *Gardnerella vaginalis*, причем концентрация последних превышает 10^6 КОЕ/мл;
- отсутствие роста лактобацилл или резкое снижение их количества ($< 10^4$ КОЕ/мл).

3. Молекулярно-биологические методы исследования (ПЦР в реальном времени), направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. Фемофлор®Скрин используют для скрининга и исследований острых воспалительных заболеваний. Фемофлор®16 применяется для анализа соотношения различных групп микроорганизмов — нормобиота, УПМ, дрожжевые грибы, а также для количественной оценки *G. vaginalis*, *F. vaginae*, *M. hominis*, *Ureaplasma spp.* Клинически значимой является концентрация *G. vaginalis* 10^6 ГЭ/мл [179, 180].

При постановке теста Фемофлор® заключение «выраженный анаэробный дисбиоз» соответствует диагностике БВ [180, 181]. Среди молекулярно-биологических методов исследования ПЦР в реальном времени имеет важное диагностическое значение для выявления высоких концентраций БВ-ассоциированных микроорганизмов [180]. Качественное обнаружение *G. vaginalis*, *F. vaginae* и/или *Mobiluncus spp.* методом молекулярно-генетического анализа не дает оснований для подтверждения диагноза БВ. Новые возможности скрининга, диагностики и контроля излеченности открываются при использовании новой тест-системы ФЕМОФЛОР® II (см. Раздел 2).

За рубежом применяют несколько экспресс-тестов диагностики БВ. Тест Osom BV Blue (Sekisui Diagnostics) определяет активность вагинальной сиалидазы [182, 183]. Affirm VP III (Becton Dickinson) представляет собой тест-зонд с олигонуклеотидами для диагностики БВ, который выявляет высокие концентрации нуклеиновых кислот *G. vaginalis* ($> 5 \times 10^5$ КОЕ/мл вагинальной жидкости), а также некоторых видов *Candida* и трихомонад. Сообщается, что этот тест наиболее полезен в сочетании с измерением pH влагалища для женщин с симптомами и наличием аминowego запаха (чувствительность составляет 97%, специфичность 81%) по сравнению с критериями Nugent. Тест-карта FemExam (Cooper Surgical) измеряет pH влагалища, присутствие триметиламина (побочный продукт метаболизма *G. vaginalis* и некоторых других анаэробов) и пролинаминопептидазы [184]. Чувствительность этого метода составляет 91%, специфичность — 61% по сравнению с критериями Nugent.

Для диагностики БВ у женщин также используется несколько методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) [185]. Эти тесты основаны на выявлении специфических бактериальных нуклеиновых кислот и обладают высокой чувствительностью и специфичностью в отношении БВ-ассоциированных микроорганизмов — *G. vaginalis*, *F. vaginae*, BVAB2 или *Megasphaera* типа 1 [186] и некоторых видов лактобацилл — *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii* и *Lactobacillus gasseri*. Они могут быть выполнены из вагинальных образцов, собранных врачом или самостоятельно, с получением результатов менее чем через 24 ч в зависимости от доступности молекулярной диагностической лаборатории [185].

В некоторых странах доступны пять количественных мультиплексных ПЦР-методов:

1. *Max Vaginal Panel* (Becton Dickinson) [187] предоставляет результаты алгоритмического анализа молекулярного обнаружения ДНК видов *Lactobacillus* (*L. crispatus* и *L. jensenii*), а также *G. vaginalis*, *F. vaginae*, BVAB2 и *Megasphaera* 1-го типа, а также для видов *Candida* и *T. vaginalis*. Этот тест имеет чувствительность 90,5% и специфичность 85,8% для диагностики БВ по сравнению с критериями Amsel и шкалой Nugent.
2. Aptima BV (Hologic) позволяет обнаруживать *G. vaginalis*, *F. vaginae* и некоторые виды *Lactobacillus*, включая *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri*, с чувствительностью и специфичностью в диапазоне от 95,0% до 97,3% и от 85,8% до 89,6% соответственно (с использованием вагинальных мазков, взятых врачом или пациенткой).
3. Три разработанных в лаборатории теста — NuSwab VG (LabCorp) [188], OneSwab BV Panel PCR (Medical Diagnostic Laboratories) [189] с профилированием *Lactobacillus* с помощью количественной ПЦР и SureSwab BV (Quest Diagnostics) — обладают хорошей чувствительностью и специфичностью аналогично тестам, одобренным FDA. В настоящее время они проходят внутреннюю валидацию перед использованием в клинической практике.

Первые два из перечисленных тестов одобрены FDA (BD Max Vaginal Panel и Aptima BV). МАНК при БВ следует использовать только у женщин с симптомами (например, у женщин с выделениями из влагалища, запахом или зудом). Цервикальный Пап-тест не имеет клинической ценности для диагностики БВ из-за его низкой чувствительности и специфичности.

Дифференциальная диагностика

Следует проводить дифференциальную диагностику с инфекциями, передаваемыми половым путем (вызванными *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*), неспецифическим (аэробным) вагинитом, вульво-вагинальным кандидозом.

Необходимость скрининга: при отсутствии жалоб и симптомов БВ обязательно следует выявлять беременных, имеющих в анамнезе два эпизода и более замершей или несостоявшейся беременности (самопроизвольный выкидыш), преждевременные роды либо поздние выкидыши; перед оперативным вмешательством на органах малого таза, в том числе медицинским абортom, а также перед

введением внутриматочных средств или другими внутриматочными манипуляциями.

Примеры формулировки диагноза

Бактериальный вагиноз. Рецидивирующий (рекуррентный) бактериальный вагиноз.

Терапия

Показания к лечению бактериального вагиноза

Рекомендуется лечение:

1. Всем женщинам с симптомами БВ при наличии лабораторно подтвержденного диагноза.
2. Женщинам без симптомов в следующих случаях:
 - риск невынашивания беременности (в анамнезе преждевременные роды либо поздние выкидыши);
 - перед введением внутриматочных средств;
 - перед оперативным вмешательством на органах малого таза, в том числе медицинским абортom;
 - всем беременным, имеющим в анамнезе самопроизвольные выкидыши, замершие беременности, преждевременные роды либо поздние выкидыши с $pH > 4,5$, положительным аминотестом и положительным результатом микроскопии («ключевые клетки», биопленки) независимо от наличия симптомов.

Лечение не показано мужчинам, являющимся половыми партнерами женщин с БВ при отсутствии у них симптомов.

Комментарий

Целью лечения является устранение симптомов заболевания и проявления инфекции, а также профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний после гинекологических операций (манипуляций) и родов. Потенциальным преимуществом лечения БВ является снижение риска осложнений аборта, гистерэктомии, послеродового эндометрита, а также уменьшение риска развития ИППП, включая ВИЧ, ВПЧ, ВПГ-2 [189–194]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что лечение БВ снижает риск преждевременных родов у беременных, особенно с преждевременными родами в анамнезе. Именно поэтому врачам следует активно выявлять и лечить беременных с высоким риском бессимптомного течения БВ.

Итоги рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что лечение БВ существенно снижает количество

ВЗОМТ после абортов. Результаты трех исследований, спланированных для оценки эффективности применения противоязвенной антибиотикотерапии как общей профилактики перед проведением абортов, и семи исследований по профилактике у женщин перед гистерэктомией свидетельствуют о существенном уменьшении числа послеоперационных осложнений. Таким образом, исходя из повышенного риска развития послеоперационных инфекционных осложнений, ассоциированных с БВ, перед хирургическими вмешательствами необходимо проводить скрининговое обследование женщин для выявления БВ и его общую профилактику.

Нет доступных данных, которые напрямую сравнивают эффективность пероральных и местных препаратов для лечения БВ.

Общие замечания по фармакотерапии

Ранее мы обращали внимание, что пациенты должны избегать употребления алкоголя в течение 24 ч после приема *метронидазола* и в течение 72 ч после приема *тинидазола* из-за риска антабусных реакций [13]. В норвежском обзоре, посвященном употреблению алкоголя во время лечения метронидазолом, в исследованиях *in vitro*, на животных моделях или клинических исследованиях, не сообщалось о побочных эффектах, дающих убедительные доказательства дисульфирамоподобного взаимодействия между алкоголем и метронидазолом [195]. Предыдущее предупреждение против одновременного употребления алкоголя и *метронидазола* было основано на лабораторных экспериментах и индивидуальных историях болезней, в которых описанные реакции с одинаковой вероятностью были вызваны только алкоголем или побочными эффектами метронидазола. *Метронидазол* не ингибирует ацетальдегид дегидрогеназу, как это происходит с дисульфирамом. Только этанол или независимые от этанола побочные эффекты *метронидазола* могут объяснить подозрение на дисульфирамоподобные эффекты. Таким образом, воздержания от употребления алкоголя при приеме *метронидазола* (или *тинидазола*) не требуется. При непереносимости перорального *метронидазола* его интравагинальное применение также противопоказано [13].

Женщинам следует рекомендовать воздерживаться от половой жизни или постоянно и правильно пользоваться презервативами во время лечения БВ. Спринцевание может увеличить риск рецидива, и нет данных, подтверждающих использование спринцевания для лечения или облегчения симптомов. Следует помнить, что в креме

и овулях *клиндамицина* используется маслянистая основа, которая может ослабить изделия из латекса или резины (например, презервативы и диафрагмы). Использование таких продуктов в течение 72 ч после лечения *клиндамицином* не рекомендуется.

Перспективным направлением является разработка препаратов, разрушающих биопленки при БВ (TOL—463) [196], и определение их роли по сравнению с одобренными методами.

Российские рекомендации лечения БВ у женщин репродуктивного возраста

В Российской Федерации накоплен большой собственный опыт лечения БВ у женщин репродуктивного возраста вне беременности. За основу принят двухэтапный способ лечения БВ, разработанный и внедренный в клиническую практику с 80-х годов прошлого века. В 2019 г. двухэтапный метод лечения вагинальных инфекций [197] одобрен на международном экспертном совете ЮСТИ, состоявшемся 6 сентября 2019 г. в Таллине и на экспертном совете РОАГ/РАГИН 10 ноября 2022 г. в Казани.

10 ноября 2022 г. в Казани на совещании российских экспертов по вагинальным инфекциям был подтвержден приоритет последовательного двухэтапного лечения БВ [198]. При этом *первый этап* (7–10 дней) предполагает эрадикацию повышенной генерации УПМ строгих анаэробных микроорганизмов, ассоциированных с БВ, и создание оптимальных биологических свойств вагинального микробиотопа. Для этого могут применяться противоанаэробные или комбинированные лекарственные средства, антисептики, препараты молочной кислоты. На *втором этапе* (7–14 дней) назначаются пробиотики с целью компенсации уменьшенного количества лактобактерий влагалища и поддержания оптимума вагинальной среды. В настоящее время в нашей стране накоплен более чем 30-летний опыт их применения для лечения БВ [9, 197].

Первый этап терапии БВ

На первом этапе лечения БВ могут применяться антибиотики, 5-нитроимидазолы, антисептики, препараты других фармакологических групп. Однако их эффективность не одинакова. Так, среди антибиотиков наибольшей активностью по отношению к БВ-ассоциированным микроорганизмам обладают линкозамиды (*клиндамицин*, *линкомицин*), *хлорамфеникол*. Малоэффективны или неэффективны пенициллины, цефалоспорины, макролиды и аминогликозиды.

Антибиотики и 5-нитроимидазолы. Клиндамицин и метронидазол являются стандартными и наиболее часто применяемыми за рубежом препаратами в качестве первой линии монотерапии БВ. В рекомендациях CDC (2021) для лечения БВ не представлено ничего нового [6], за исключением секнидазола в качестве альтернативы. Рекомендуется проводить лечение или метронидазолом орально и/или интравагинально, или 2% кремом клиндамицина интравагинально. Альтернативные схемы лечения БВ включают несколько режимов применения клиндамицина орально или в виде вагинальных овуль. Однако эффективность этих схем уже на протяжении нескольких десятилетий невысока. Еще в 1995 г. Agnew K.J., Hillier S.L. писали, что восстановление лактобацилл наблюдалось только у 40% больных с БВ после приема метронидазола и у 57% женщин, принимавших клиндамицин [199]. Через 20 лет практически о том же сообщил Sobel J.: рецидивы БВ сразу после одноэтапного лечения метронидазолом или клиндамицином возникали у 30% больных и еще у 50% — в течение 1 года [200]. И уже в системном метаанализе сравнительной эффективности лечения БВ в 2021 г. было показано, что положительные результаты лечения метронидазолом или клиндамицином в среднем были достигнуты всего лишь у 75% (69,1–79,3) [201], что также свидетельствует о низкой эффективности лечения БВ метронидазолом или клиндамицином одним этапом без последующей восстановительной коррекции микробиоты.

Альтернативные североамериканские схемы лечения БВ включают пероральное применение *секнидазола* [202–204], различные пероральные схемы *тинидазола* [205, 206] или *клиндамицина* (перорально или интравагинально) [207]. В 3-й фазе клинического исследования *секнидазола* в дозе 2 г перорально по сравнению с плацебо частота клинического излечения БВ на 21–30-й дни составила 53% в группе *секнидазола* по сравнению с 19% в группе плацебо ($p < 0,001$) [208]. *Секнидазол* указан как альтернативный режим из-за его более высокой стоимости и отсутствия долгосрочных результатов по сравнению с рекомендуемыми методами лечения БВ. Хотя этот препарат также оказался малоэффективным для лечения БВ.

В двух публикациях описаны результаты лечения БВ однократной дозой 1,3% вагинального геля *метронидазола* в сравнении с плацебо [209, 210]. Частота клинического излечения БВ на 21-й день 3-й фазы клинических исследований в группе, получав-

шей метронидазол в виде 1,3% вагинального геля, составила 37,2%, тогда как в группе плацебо — 26,6% ($p = 0,01$) [210].

Еще в одном многоцентровом одностороннем слепом исследовании в параллельных группах изучали эффективность однократной дозы 2% вагинального крема Clindesse (*клиндамицина фосфата*) по сравнению с 2% вагинальным кремом *клиндамицина* перед сном в течение 7 дней. Среди 540 женщин с БВ не было выявлено статистически значимых различий между группами в клиническом излечении на 21–30-й дни после лечения (64,3% против 63,2%; $p = 0,95$) [207]. Поэтому в отечественной практике такое лечение не рекомендуется.

Антисептики и кислоты в лечении БВ. Антисептики и кислоты не входят в большинство зарубежных клинических рекомендаций из-за небольшого клинического опыта и малочисленности научных публикаций. Напротив, в нашей стране имеются доказательные исследования применения хлоргексидина [211, 212], молочной кислоты (МК) [213–220] и некоторых других антисептиков [212] в качестве альтернативной антибиотикам терапии БВ на первом этапе. Согласно данным систематического обзора [221], два РКИ подтвердили сопоставимую эффективность хлоргексидина по сравнению с метронидазолом. В России также имеются данные об эффективности хлоргексидина 16 мг в виде вагинальных суппозиторий, которая сравнима с вагинальным применением метронидазола [211]. В тщательно выполненных многоцентровых РКИ была продемонстрирована высокая эффективность и безопасность как монотерапии применения вагинальных суппозиторий с МК (100 мг), так и особенно их одновременное сочетание с хлоргексидином (16 мг) или метронидазолом [216, 218, 220]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* было доказано, что МК обладает противомикробным действием, подавляет развитие тестовых культур УПМ: *E. coli* K2 — в 4 раза, *S. aureus* 93 — в 2,6 раза и грибы *C. albicans* — в 2,4 раза по сравнению с контролем, а также препятствует формированию ими биопленок. Также было установлено, что МК не ингибирует рост микроорганизмов рода *Lactobacillus spp.*, напротив, стимулирует рост культуры лактобактерий *L. rhamnosus GG.*, а при разведении в 100 раз стимулирует образование биопленок тестовых штаммов лактобактерий — *L. rhamnosus GG* и *L. plantarum* 8RA-3. Комбинация МК (100 мг) с *L. rhamnosus GG* и *L. plantarum* 8RA-3 способствует устранению биопленок УПМ и усиливает образование

биопленок лактобациллами [219]. Таким образом, синергетическое действие МК и лактобацилл обладало в 2 раза большим ингибирующим эффектом на тестовые культуры УПМ и грибов.

В исследованиях европейских коллег была показана эффективность применения *декваиния хлорида* 10 мг однократно в день в течение 6 дней для лечения БВ. Эти и ряд других исследований послужили основанием включения *декваиния хлорида* в европейские гайдлайны IUSTI в качестве альтернативного средства лечения БВ [7, 221, 222]. Клинические рекомендации ISSVD (2023) относят *декваиния хлорид* ко второй линии терапии, или альтернативному лечению БВ.

Производные нитрофурана (нифурател). *Нифурател* является противомикробным средством из группы нитрофуранов; оказывает противопротозойное, противогрибковое и антибактериальное действие. Высокоактивен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Спектр действия включает: *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Shigella flexneri* 2a, *Shigella flexneri* 6, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp., *Rettgerella* spp., *Pragia fontium*, *Budvicia aquatica*, *Rahnella aquatilis* и *Acinetobacter* spp., прочие атипичные энтеробактерии, а также анаэробные бактерии, в том числе *Fannyhessia vaginiae* и простейшие (трихомонады, амёбы, лямблии); менее активен в отношении *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*. Также активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, высокоактивен в отношении грибов рода *Candida* [223]. Следует отметить отсутствие негативного влияния нифуратела на нормобиоту влагалища. Прием внутрь нифуратела 200 мг по 1–2 таблетки 3 раза в день в течение 7 дней, по данным систематического обзора с метаанализом, также дает высокую эффективность лечения БВ [223, 224] (УУР — В, УДД — 2).

Контролируемых исследований эффективности и безопасности ряда антисептиков, таких как *бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний* (мирамистин), *повидон-йода*, *бензидамин*, *фурацилин* и др., для сравнения их с плацебо или стандартной терапией (*метронидазолом* или *клиндамицином*) не проводилось. Опубликованных рандомизированных клинических исследований с высоким уровнем доказательности нет. Поэтому подобные препараты не

могут рекомендоваться для лечения и профилактики БВ, равно как и других вагинальных инфекций.

Препараты других фармакологических групп. По мере поиска альтернативных методов терапии антисептиками, кислотами, бактериофагами, другими средствами стало доступно больше вариантов для терапии вагинальных инфекций, комбинирования методов лечения и долгосрочного профилактического использования. Кроме того, адъювантная терапия пробиотиками может играть важную роль в повышении эффективности и предотвращении рецидивов. Для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования.

Аммония глицирризинат. Действующее вещество — *глицирризиновая кислота* активированная, получаемая путем экстракции из корня солодки. Обладает комплексным противовоспалительным, иммуностимулирующим, противовирусным, противозудным и регенерирующим действием. Препарат показан для профилактики и лечения БВ, ВВК, АВ в составе комплексной терапии. В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучено включение *активированной глицирризиновой кислоты* в форме спрея 0,1% для местного и наружного применения к основной терапии *клиндамицином* у 30 пациенток с БВ. В группы сравнения вошли пациентки с БВ, которые получали либо только клиндамицин, либо клиндамицин с плацебо — по 30 женщин в каждой группе. Установлено более быстрое исчезновение жалоб и клинических проявлений БВ у пациенток 1-й группы. У всех женщин этой группы после лечения во влагалищном содержимом исчезли «ключевые» клетки и появились лактобациллы, что свидетельствует о положительном влиянии спрея активированной глицирризиновой кислоты на микробиоценоз влагалища. В долгосрочном периоде — через 90 дней от начала лечения — в 1-й группе доля женщин с преобладанием лактобацилл во влагалищном содержимом была почти вдвое выше. Полученные результаты с использованием референтного препарата активированной глицирризиновой кислоты дают основание рекомендовать *аммония глицирризинат* для включения в схемы комплексного лечения пациенток с БВ [227].

Об эффективности активированной *глицирризиновой кислоты* в акушерско-гинекологической практике свидетельствуют ряд исследований, в которых продемонстрировано быстрое и продолжительное восстановление микробиоценоза влагалища. *In vitro* продемонстрировано разрушающее действие препарата активированной

глицерризиновой кислоты на биопленки, сформированные вагинальными микроорганизмами, в том числе *G. vaginalis* [228–232] (УУР — С; УДД — 3).

Комбинированные препараты в лечении БВ. Несмотря на то, что первые комбинированные лекарственные средства для вагинального применения были предложены за рубежом, в Российской Федерации накоплен самый большой в мире опыт применения данных препаратов для лечения вагинальных инфекций. В настоящее время на первом этапе лечения БВ широко используются топические комбинированные препараты, назначение которых врачами увеличилось с 23% в 2013 г. до 31% в 2023 г. (по данным IMS). В РФ зарегистрировано более 20 комбинированных антибактериальных препаратов для вагинального применения, в составе которых представлены как противобактериальные и антимикотические средства, так и глюкокортикоиды в качестве эффективных противовоспалительных компонентов. В инструкциях о применении комбинированных препаратов показаниями являются вагиниты различной этиологии. Учитывая тот факт, что БВ является невоспалительной дисбиотической патологией влагалища, связанной с микробным фактором, этот синдром также является показанием для его лечения указанными лекарственными средствами, о чем свидетельствуют многочисленные публикации в научной литературе.

Можно выделить двух-, трех- и четырехкомпонентные лекарственные средства. Некоторые зарегистрированные в Российской Федерации комплексные антимикробные препараты представлены в Приложении 3.

Одной из наиболее частых комбинаций является сочетание *метронидазола* 500 мг и *миконазола* 100 мг [233, 234], эффективное при лечении БВ. Также имеются положительные отзывы и результаты аналогичной комбинации, но в более высоких дозировках — *метронидазол* 750 мг и *миконазол* 200 мг в 7-дневном курсе [233].

Среди двухкомпонентных препаратов высокую эффективность показало соединение в одной вагинальной капсуле *нифуратела* 500 мг и *нистатина* 200 000 МЕ. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях показана высокая эффективность вагинального применения комбинации *нифуратела* 500 мг с *нистатином* 200 000 МЕ по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 8 дней для лечения БВ, в том числе ассоциированного с *F. vaginae* [223, 225, 226, 236, 237] (УУР — В, УДД — 2).

Клиндамицин является одним из наиболее хорошо изученных и часто применяемых в гинекологической практике антибиотиком. Однако было установлено, что на фоне монотерапии БВ *клиндамицином* нередко возникали ВВК. Поэтому совершенно логичным и правильным решением стало создание в нашей стране двухкомпонентного препарата в виде вагинального крема в составе: *клиндамицина фосфат* 2,0 г + *бутоконазола нитрат* 2,0 г. Включение в состав препарата *бутоконазола*, обладающего фунгицидной активностью в отношении грибов *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* и некоторых грамположительных бактерий, позволило в значительной степени повысить эффективность лечения БВ и предупредить последовательное развитие ВВК. В серии отечественных публикаций была доказана высокая эффективность лечения БВ, в том числе и рецидивирующих форм, комбинацией *клиндамицин* + *бутоконазол*, что позволяет включить данный препарат в качестве рекомендуемого [238–240].

Турецкие коллеги сообщали о хороших результатах лечения вагинальных инфекций с применением тройной комбинации: *метронидазол* 750 мг + *миконазол* 200 мг + *лидокаин* 100 мг в виде вагинальных пессариев. Однако многими отечественными коллегами отмечались дискомфорт применения и появления зуда и жжения при вагинальном применении. Это средство не стало популярным в России из-за малого количества доказательных исследований.

Высокой эффективностью при оптимальной безопасности обладает комбинированный препарат в составе: *тернидазол* 200 мг + *неомицина сульфат* 65 000 ЕД + *нистатин* 100 000 МЕ + *преднизолона натрия метасульфобензоат* 4,7 мг (эквивалентно *преднизолону* 3 мг) по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 10 дней [242, 243] (УУР — А; УДД — 3).

В исследованиях реальной практики отмечена высокая клиническая и микробиологическая эффективность лечения БВ и различных вагинитов, включая ВВК, комбинированным препаратом, содержащим *орнидазол* — 500,0 мг; *неомицина сульфат* — 95,6 мг (в пересчете на *неомицин* 65 000 МЕ); *преднизолона натрия фосфат* — 4,0 мг (в пересчете на *преднизолон* 3,0 мг); *эконазола нитрат* — 117,0 мг (в пересчете на *эконазол* 100,0 мг) [244–246] (УУР — В; УДД — 3). В одном исследовании сообщалось о целесообразности применения указанного препарата для санации влагалища с целью профилактики контаминации полости матки и послеоперационных

осложнений [247]. Для удобства введения влагалищной таблетки, содержащей *орнидазол*, *неомицин*, *эконазол* и *преднизолон* разработан специальный аппликатор, который позволяет доставить действующие вещества непосредственно в область заднего свода влагалища, где обнаруживается наибольшая концентрация и вариабельность представителей микробиоты [60].

В другой статье сообщалось о проведении открытого сравнительного рандомизированного многоцентрового изучения эффективности и безопасности применения комбинированного препарата, содержащего *метронидазол* 500 мг + *хлорамфеникол* 200 мг + *натамицин* 150 мг + *гидрокортизон* 15 мг для местного лечения острого вагинита у 180 женщин. В сравнительную репрезентативную группу также включены 180 человек с острым вагинитом, которым в качестве лечения назначали также комбинированный препарат для местного лечения, включающего *тернидазол* 200 мг + *неомицина сульфат* 100 мг (65 000 МЕ) + *нистатин* 100 000 МЕ + *преднизолон метасульфобензоат натрия* 4,7 мг (эквивалентно преднизолону 3 мг). Результаты данного исследования показали сопоставимую эффективность и безопасность изучаемых препаратов в обеих группах [245] (УУР — В; УДЦ — 3).

В то же время следует отметить, что рандомизированных сравнительных или плацебо-контролируемых клинических исследований комбинированных препаратов крайне мало. Результаты уже опубликованных работ не позволяют сказать о преимуществе какого-либо одного препарата по сравнению с другими. Трех- и тем более четырехкомпонентные препараты имеют примерно одинаковую клиническую эффективность и безопасность, поэтому некоторые из них включены как рекомендуемые или альтернативные схемы лечения. Различия могут быть в удобстве применения препаратов (например, за счет применения аппликатора для введения вагинальных таблеток), побочных эффектах и личных предпочтениях пациенток. Для более точных сведений требуется продолжение клинических исследований комбинированных лекарственных средств.

Второй этап терапии БВ. Трансплантация пробиотков

Второй этап лечения БВ предусматривает вагинальное и/или пероральное применение пробиотиков. Пробиотики, согласно определению ВОЗ, «...являются живыми микроорганизмами, которые вводятся в достаточном количестве, чтобы предоставить хозяи-

ну медицинскую выгоду» [248]. Препараты из лактобацилл относятся к фармакотерапевтической группе «Эубиотики». В настоящее время в России накоплен более чем 40-летний опыт их применения для лечения БВ [9, 197, 249]. Доказаны целесообразность и эффективность применения живых лактобактерий для терапии БВ с целью восстановления микробиоценоза влагалища. Используют различные штаммы лактобактерий в виде вагинальных капсул, суппозиторий, растворов, таблеток и содержащих не менее 10^6 КОЕ живых микроорганизмов [250, 251]. В нескольких зарубежных исследованиях [252–254] также оценили клиническую и микробиологическую эффективность вагинального применения лактобацилл для восстановления нормальной микробиоты. Хорошие результаты были получены при применении комбинированного пробиотика, содержащего лиофилизированную культуру *L. casei rhamnosus Doderleini* ($> 2 \times 10^7$ КОЕ/мл жизнеспособных лактобацилл), эстриол 0,2 мг и прогестерон¹ 2 мг, особенно в случаях возникновения БВ на фоне нарушения гормонального статуса [255]. В одном плацебо-контролируемом РКИ орального применения пробиотика с лактобактериями (*Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14) для монотерапии БВ микробиологическая эффективность после окончания лечения составила 43% и 73% через 30 дней. Не было доказано, что именно пероральное применение пробиотика с комбинацией лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 способствовало восстановлению микробиоты влагалища [255]. Однако в последние годы появились новые данные о применении пероральных пробиотитков для лечения БВ. В частности, в нашей стране зарегистрирована биологическая активная добавка (БАД), содержащая в своем составе 2 вида лактобацилл: *Lactobacillus acidophilus* La-14 не менее $2,0 \times 10^9$ КОЕ/г и *Lactobacillus rhamnosus* HN001 не менее $0,5 \times 10^9$ КОЕ/г. Эту добавку принимают внутрь в любое время дня, желательно перед едой. Базовый курс — по 2 капсулы в сутки в течение 5 дней, затем еще в течение 10 дней по 1 капсуле в сутки. Оптимальную схему применения и продолжительность подбирает врач с учетом всех клинико-лабораторных данных.

Bertuccini L. и соавт. (2017) изучили антимикробную активность двух коммерческих пробиотических штаммов — *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* GLA-14 — по отдельности или в комбинации

¹ В настоящее время этот препарат (триожиналь) в РФ не поставляется.

(пробиотическая смесь) против 4 штаммов микроорганизмов, ответственных за развитие БВ (*G. vaginalis* и *F. vaginae*) и АВ (*S. aureus* и *E. coli*) [256]. Протестированные пробиотические лактобациллы показали ингибирующую активность в отношении БВ и, в основном, АВ-ассоциированных бактерий. *L. acidophilus* GLA-14 имел самый высокий антагонистический эффект в отношении анаэробных штаммов. Такой эффект может быть обусловлен производством молочной кислоты, перекиси водорода и бактериоцина, которые в большей степени представлены у *L. acidophilus*, чем у *L. rhamnosus* [257]. Эти результаты свидетельствуют, что комбинация двух пробиотических штаммов лактобацилл обладает синергетическим действием против *E. coli*, приводит к колонизации влагалища лактобациллами и может быть перспективна для лечения бактериальных вагинальных инфекций, таких как БВ и АВ [257, 258].

Интересное клиническое плацебо-контролируемое исследование выполнено французскими специалистами, целью которого была оценка изменений по Нудженту у женщин с промежуточной вагинальной микробиотой, принимавших перорально *Lactobacillus acidophilus* GLA-14 и *Lactobacillus rhamnosus* HN001 в сочетании с бычьим лактоферрином или плацебо в течение 15 дней [259]. Результаты показали, что пероральный прием комбинации лактобацилл с лактоферрином привел к значительной колонизации влагалища *L. acidophilus* GLA-14 и *L. rhamnosus* HN001. Эффект такой колонизации коррелировал с улучшением симптоматики (уменьшение выделений, зуда) и восстановлением нормальных значений вагинальной микробиоты по Нудженту (0–3 балла). Авторы делают вывод, что пероральное употребление комплекса лактобациллы/лактоферрин подтверждает эффективность использования лактобацилл для поддержания здоровья влагалища и обеспечивает рациональную основу для будущих исследований вагинальных инфекций.

В одном исследовании [260] изучали антагонистическую и антибактериальную активность пробиотических штаммов *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Lactobacillus acidophilus* La-14, входящих в состав перорального пробиотика, в отношении УПМ кишечного происхождения. Также исследовали чувствительность этих штаммов к антимикробным препаратам. Было установлено, что при совместном культивировании тестовых штаммов с *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Lactobacillus acidophilus* La-14 отмечено снижение уровня pH среды, а также гибель УПМ, таких как *Escherichia*

coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter asburiae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus agalactiae* и дрожжеподобных грибов *Candida albicans*. При исследовании антибиотикорезистентности отмечено, что оба штамма лактобацилл устойчивы к ампициллину, ванкомицину, дантомицину, клиндамицину, линезолиду, моксифлоксацину, нитрофурантоину, оксациллину, оритаванцину, пенициллину, рифампицину, тейкопланину, тигециклину, триметоприму, сульфаметоксазолу, цефокситину, цефтаролину, ципрофлоксацину. Авторы делают вывод, что пероральный пробиотик, содержащий комбинацию *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Lactobacillus acidophilus* La-14, обладает выраженной антагонистической активностью против УПМ. Данные штаммы лактобацилл устойчивы к большинству антибактериальных препаратов, широко используемых в клинической практике, что может быть основанием к рекомендации приема перорального пробиотика вместе с назначаемыми антибиотиками для единовременной профилактики развития как урогенитально, так и кишечного дисбиоза.

Существует мнение о целесообразности одновременного орального и вагинального применения пробиотиков, однако доказательных результатов в доступной литературе нет. Требуются дополнительные исследования.

Некоторые авторы не получили клинической и микробиологической эффективности как перорального [261], так и интравагинального применения *Lactobacillus* и других пробиотических составов для лечения и восстановления нормальной микробиоты влагалища [262–265] и в целом не поддерживают использование этих продуктов в качестве дополнительной или заместительной терапии у женщин с БВ. Существует мнение, что многие пробиотики созданы из штаммов кишечного происхождения, поэтому при пероральном применении, скорее всего, остаются в ЖКТ, при влагалищном использовании не колонизируют вагину, так как это не их среда обитания.

По данным систематического обзора с метаанализом 2021 г., вагинальное введение пробиотиков с лактобациллами способствует достижению умеренной модуляции микробиоты влагалища, уменьшению аномальной микробиоты и увеличению количества лактобацилл [266]. Однако не все лактобактерии продемонстрировали положительный результат. Например, *Lactobacillus acidophilus*

KS400 с эстриолом, применявшиеся вагинально у 360 женщин с БВ, не показали значительного снижения симптомов заболевания, хотя индекс нормальной микробиоты увеличился. Применение *Lactobacillus acidophilus* KS400 и эстриола совместно с метронидазолом в течение 12 дней не приводил к успехам в лечении рецидивирующего БВ.

Важно!

Российские эксперты в области инфекций в акушерстве и гинекологии считают пробиотический этап лечения важным и необходимым для достижения стойкого клинического эффекта и снижения частоты рецидивов.

Создание нового поколения пробиотиков с использованием штаммов лактобацилл вагинального происхождения, таких как *L. crispatus*, *L. gassarii*, *L. jensenii* и др. открывает новые горизонты и перспективы эффективного, безопасного и альтернативного антибиотикам лечения вагинальных дисбиотических и воспалительных заболеваний.

Интересными и перспективными являются исследования применения *Lactobacillus crispatus* для восстановления вагинальной микробиоты, свидетельствующие о быстром исчезновении симптомов БВ, улучшении вагинальной микробиоты и снижении частоты рецидивов [267–269]. В одной публикации при анализе результатов секвенирования 16S мРНК убедительно доказано, что вагинальная трансплантация *L. crispatus* chen-01 значительно снизила вирусную нагрузку ВПЧ-ВКР, улучшила скорость клиренса ВПЧ и способствовала восстановлению вагинального биотопа без каких-либо побочных реакций. Следовательно, трансплантация *L. crispatus* chen-01 может быть многообещающим вариантом лечения для пациентов с инфекцией ВПЧ высокого риска [270]. Также в перспективе рассматривается пероральное использование средств, содержащих *L. crispatus*. Так, в одном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании было изучено влияние применения перорального пробиотика, содержащего комплекс лактобацилл: 4 млрд КОЕ *Lactobacillus crispatus* Lbv 88 (2×10^9 КОЕ/капсула), 4 млрд КОЕ *Lactobacillus rhamnosus* Lbv 96 (2×10^9 КОЕ/капсула), 0,8 млрд КОЕ *Lactobacillus jensenii* Lbv 116 ($0,4 \times 10^9$ КОЕ/капсула), 1,2 млрд КОЕ *Lactobacillus gasseri* Lbv 150 ($0,6 \times 10^9$ КОЕ/капсу-

ла) [271]. Авторы видят перспективу в пероральном применении пробиотиков, содержащих лактобациллы вагинального происхождения, особенно *Lactobacillus crispatus*, для колонизации влагалища с целью снижения частоты преждевременных родов и невынашивания беременности.

Рекомендуемые и альтернативные схемы лечения БВ представлены в табл. 7.

Таблица 7

**Рекомендуемые и альтернативные схемы лечения БВ
у небеременных женщин репродуктивного возраста**

Этапы лечения	Рекомендованные схемы	Альтернативные схемы
1-й этап	Тернидазол 200 мг + неомицин 65 000 ME + истагин 100 000 ME + преднизолон 3 мг (вагинальные таблетки) интравагинально по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 10 дней или орнидазол 500 мг + неомицин 65 000 ME + эконазол 100 мг + преднизолон 3 мг (вагинальные таблетки) интравагинально по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 9 дней или метронидазол 500 мг + миконазол 100 мг (суппозитории вагинальные) интравагинально по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 7–14 дней или клиндамицина фосфат 2,0 + бутаконазол нитрат 2,0 вагинальный крем по 1 аппликатору (5 г крема = 100 мг клиндамицина + 100 мг бутаконазола) ежедневно в течение 3 дней	Деквалиния хлорид 10 мг (вагинальные таблетки) интравагинально по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 6 дней или нифурател 500 мг + нистатин 200 000 ME (капсулы вагинальные), интравагинально по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 8 дней
2-й этап	<i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35</i> (капсулы вагинальные 1×10^8 КОЕ) интравагинально по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день (утром и вечером) ежедневно в течение 7 дней; или по 1 вагинальной капсуле ежедневно в течение 14 дней после завершения антибактериальной терапии; или по 1 вагинальной капсуле ежедневно в течение 14 дней с первого дня антибактериальной терапии или	Лактобактерии ацидофильные живые <i>Lactobacillus acidophilus</i> (капсулы вагинальные 10^8 КОЕ) интравагинально по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней или Лактобактерии рамнозус лиофилизированные (капсулы вагинальные 10^8 КОЕ)

Продолжение ⇨

Окончание табл. 7

Этапы лечения	Рекомендованные схемы	Альтернативные схемы
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> (суппозитории вагинальные 10^7 КОЕ) интравагинально по 1 супп. 1 раз в сутки в течение 5–10 дней	интравагинально по 1 супп. 1 раз в сутки в течение 5–10 дней

Лечение и профилактика хронического рецидивирующего БВ

При одноэтапной монотерапии БВ у большей части пациенток (30–50%) развивается рецидив заболевания через 3–12 месяцев после лечения вне зависимости от выбора препаратов [272–274]. Повторение той же рекомендованной схемы может быть приемлемым вариантом для лечения персистирующего или рецидивирующего БВ после первого эпизода [275]. Для случаев частых рекуррентных БВ в настоящее время нет оптимального режима терапии. Во время лечения рецидива симптомов БВ необходимо назначать схему терапии, отличающуюся от ранее проведенной. В качестве профилактики рецидивов может быть предложен *метронидазол* 0,75% гель (5 г) интравагинально 2 раза в неделю в течение 4–6 мес. (В) или *клиндамицин* [275]. В одном плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании эффективности приема *метронидазола* интравагинально 1 раз в неделю было показано, что такая схема эффективно снижает вероятность развития повторного эпизода БВ (отсутствие рецидивов у 70% пациенток в исследуемой группе; у 30% — в контрольной группе). Однако после прекращения поддерживающей терапии *метронидазолом* только у 35% женщин не наблюдалось развития рецидивов в течение последующих 3 мес. (в контрольной группе — у 20%). Кроме того, у пациенток, принимавших *метронидазол* интравагинально, чаще, чем в контрольной группе, обнаруживали ВВК ($p = 0,02$) [275, 276].

Поскольку персистирующий или рецидивирующий БВ встречается часто, женщинам следует рекомендовать дополнительное обследование при повторении симптомов. В то же время в современной научной литературе имеются ограниченные данные об оптимальных стратегиях ведения женщин с персистирующим или рецидивирующим БВ. Сообщалось, что у женщин с множественными рецидивами после завершения рекомендуемого режима применение 0,75% геля *метронидазола* или вагинальных суппозиториях *метронидазола* 750 мг 2 раза в неделю в течение > 3 месяцев снижают

частоту рецидивов, хотя это преимущество не сохраняется после прекращения супрессивной терапии [276, 277]. Ограниченные данные свидетельствуют, что женщинам с множественными рецидивами вариантом лечения может стать назначение *метронидазола* или *тинидазола* перорально 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, а затем интравагинально *борной кислоты*¹ 600 мг ежедневно в течение 21 дня и супрессивного курса 0,75% геля *метронидазола* 2 раза в неделю в течение 4–6 месяцев [278]. Также оценивалась супрессивная терапия месячным пероральным приемом *метронидазола* в дозе 2 г вместе с *флуконазолом* в дозе 150 мг. Этот режим снижал заболеваемость БВ и способствовал колонизации нормальной вагинальной микробиотой [279, 280]. Благоприятные результаты увеличения безрецидивного периода при лечении БВ были получены в одном рандомизированном плацебо-контролируемом изучении применения 1% вагинального геля на основе *дендримера*² (*Astodrimer*) [281].

В ряде исследований [9, 282] показана эффективность применения вагинальных пробиотиков для предотвращения развития рецидивов в течение 6 мес. Имеются данные об эффективности интравагинальных препаратов, содержащих лактобактерии, для снижения частоты рецидивов БВ < 6–9%. В одной работе проводилось сравнение эффективности приема *метронидазола* внутрь 2 раза в сутки и *лактобацилл* (интравагинально) 1 раз в сутки. Эффективность оценивалась через 4 недели. Эффективность через 3 месяца после окончания терапии была одинаковой в обеих группах. В группе, принимавшей *лактобациллы*, выявлялось меньшее количество рецидивов.

Недавно в одном клиническом испытании сообщалось, что после первоначального лечения 0,75% вагинальным гелем *метронидазола* в течение 5 дней вагинально вводили *L. crispatus* CTV-05 (*Lactin-V*)³ в виде 4 последовательных ежедневных доз в течение 4 дней на 1-й неделе с последующим введением однократных доз 2 раза в неделю в течение 10 недель, и при этом наблюдалась значительно более низкая частота рецидивов БВ через 12 недель в группе *Lactin-V* по сравнению с плацебо [283]. Следует отметить, что этот пробиотик не одобрен FDA и не поступил в продажу. Еще в одном

¹ Борная кислота 600 мг в виде вагинальных капсул в Российской Федерации не зарегистрирована.

² Вагинальный гель «Дендример» в Российской Федерации не зарегистрирован.

³ *Lactin-V* — это пробиотик с *L.crispatus*; в Российской Федерации не зарегистрирован.

рандомизированном контролируемом исследовании не было установлено, что добавки высоких доз витамина D уменьшают рецидив БВ [284], следовательно, подобные препараты не рекомендуются для предупреждения рецидивов БВ.

Профилактика рецидивов при хроническом течении БВ позволяет снизить их частоту, но не может гарантировать отсутствие эпизодов БВ при отмене лечения. Рецидивирующее течение БВ может быть также связано с присутствием во влагалище некультивируемых или трудно культивируемых, устойчивых к метронидазолу и/или другим антибактериальным препаратам микроорганизмов, например *Fannyhessia vaginae*, которые не были идентифицированы до назначения терапии [285, 286]. Так, у пациенток с рецидивирующим БВ *F.vaginae* обнаруживали в 100% случаев, при этом ни у одной из женщин контрольной группы эти микроорганизмы не обнаруживались [285, 286]. При выявлении *F. vaginae* у больных с БВ интравагинальное лечение как комбинацией *нифурател-нистатин*, так и *клиндамицином* показало более выраженный клинический эффект в сравнении с вагинальным применением *метронидазола* [6, 13, 287].

Существует несколько исследований, оценивающих эффективность вагинального геля или суппозиториев [214–217] с *молочной кислотой* (МК). В одном не рандомизированном неконтролируемом исследовании, проведенном на 49 женщинах со средним количеством обострений БВ 4,4 в течение года, было показано, что такой гель снижал количество обострений в 0,6 раза. Кроме того, в одном рандомизированном исследовании гель с *молочной кислотой* обладал такой же эффективностью, как и 0,75% гель с *метронидазолом* [290].

Беременность и лактация

Лечение рекомендуется проводить всем беременным с симптомами БВ, поскольку симптоматический БВ связан с неблагоприятными исходами беременности, включая преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, внутриамниотическую инфекцию и послеродовой эндометрит [291–293]. Для беременных могут быть рекомендованы такие же препараты и их режимы, как и для небеременных. В настоящее время является доказанным факт уменьшения частоты преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, внутриамниотической инфекции, послеродового

эндометрита при лечении БВ у беременных. Два исследования показали эффективность лечения БВ *метронидазолом* во время беременности в режиме по 250 мг 3 раза в день [294, 295]. Также может использоваться *метронидазол* по 500 мг 2 раза в день. Одно исследование, включающее ограниченное число участников, показало эквивалентность лечения как перорально *метронидазолом* по 500 мг 2 раза в день, так и вагинально гелем *метронидазола* с показателями эффективности 70% по критериям Amsel [296]. Многочисленные исследования и метаанализ не установили взаимосвязь между использованием *метронидазола* во время беременности и тератогенными или мутагенными осложнениями у новорожденных [297, 298].

Хотя *метронидазол* проникает через плаценту, в многочисленных поперечных исследованиях, исследованиях типа «случай-контроль», а также когортных исследованиях беременных женщин не сообщалось о тератогенных или мутагенных эффектах у детей раннего возраста [299–301]. Эти данные показывают, что терапия *метронидазолом* представляет низкий риск во время беременности. В то же время 1,3% вагинальный гель и вагинальные таблетки *метронидазола* 750 мг во время беременности в США не рекомендуются.

Метронидазол проникает в грудное молоко. При пероральном назначении *метронидазола* матери в молоке концентрация препарата меньше, чем в плазме крови [302]. При пероральной терапии матери младенцы, находящиеся на грудном вскармливании, получают *метронидазол* в дозах, меньших, чем те, которые используются для лечения инфекций у младенцев, хотя активный метаболит увеличивает общее воздействие на младенцев. Уровни препарата и метаболита в плазме крови поддаются измерению, но остаются ниже уровней в плазме матери [303]. Несмотря на то, что в нескольких зарегистрированных сериях наблюдений у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, не было выявлено никаких признаков побочных эффектов, связанных с *метронидазолом*, некоторые клиницисты рекомендуют отложить грудное вскармливание на 12–24 ч после лечения матери однократной дозой 2 г *метронидазола* [304]. Более низкие дозы создают более низкую концентрацию в грудном молоке и считаются совместимыми с грудным вскармливанием [305, 306]. В связи с этим препарат может использоваться на любых сроках беременности и во время лактации, но при этом стоит избегать высоких доз *метронидазола*. Такой подход снижает воздействие *метронидазола* на ребенка [307, 308].

Данные исследований на людях относительно использования *тинидазола* во время беременности ограничены; однако данные на животных показывают, что такая терапия представляет умеренный риск. Клинические исследования по применению *тинидазола* во время беременности относятся к категории **С** (исследования на животных показали наличие тератогенного влияния на плод, но контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось). В связи с этим, следует избегать применения *тинидазола*. Таким образом, безопасность применения *тинидазола* у беременных не доказана, и его не рекомендуется назначать во время беременности [309, 310].

Недостаточно данных об эффективности и побочных эффектах *секнидазола* во время беременности.

Более ранние исследования указывали на возможную связь между использованием вагинального *克林дамицина* во время беременности и неблагоприятными результатами для новорожденного. Другое исследование продемонстрировало 85% эффективности лечения оральным *克林дамицином* по критерию микроскопии мазков по Граму [311–314]. Современные данные демонстрируют, что это лечение безопасно для беременных женщин [315]. Однако использование 2% вагинального крема *Clindesse* следует избегать [6].

Не сообщалось, что пероральная терапия превосходит местную терапию для лечения симптоматического БВ с точки зрения излечения или предотвращения неблагоприятных исходов беременности. Беременных женщин можно лечить любой из рекомендованных схем для небеременных женщин в дополнение к альтернативным схемам перорального приема *克林дамицина* и *克林дамицина овуль*.

Важно!

В России метронидазол и *克林дамицин* разрешены только со II триместра беременности!

Лечение БВ во время беременности может уменьшить частоту неблагоприятных исходов беременности. Однако в одном метаанализе указывается, что никакая антибиотикотерапия не предотвращала ранние или поздние преждевременные роды у женщин с симптомным или бессимптомным БВ. В то же время в одном исследовании оральная терапия БВ снижала риск системной ошиб-

ки, а в двух других исследованиях такая терапия уменьшила неблагоприятные результаты у новорожденных [315].

Лечение бессимптомного БВ у беременных с высоким риском преждевременных родов (предыдущие преждевременные роды или поздние выкидыши в анамнезе) было оценено в многочисленных исследованиях, которые по своим результатам оказались неоднозначными. В 7 исследованиях были оценены результаты лечения БВ у женщин с высоким акушерским риском. Во всех работах указывается, что БВ во время беременности вредит здоровью [316], в 2 исследованиях [317, 318] не обнаружили положительного эффекта при лечении БВ, а в 4 [319–322] — напротив, обнаружили эффективность лечения БВ у беременных. И только в одном исследовании было показано, что лечение бессимптомного БВ во время беременности оказалось вредным [323]. В крупном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании не сообщалось о снижении неблагоприятных исходов беременности при лечении бессимптомного БВ у беременных женщин с низким риском преждевременных родов [324]. Поэтому рутинный скрининг на БВ среди бессимптомных беременных с высоким или низким риском преждевременных родов для предотвращения преждевременных родов не рекомендуется.

Точно так же нет убедительных данных относительно того, уменьшает ли лечение бессимптомного БВ среди беременных женщин с низким риском преждевременных родов неблагоприятные результаты исхода беременности. Исследование [325] продемонстрировало 40% сокращение непосредственно преждевременных родов среди женщин, использующих орально *клиндамицин* в сроки 13–22 недель беременности. В то же время несколько дополнительных исследований [325–329] показали, что вагинальное применение *клиндамицина* в середине беременности (> 20 нед.) не уменьшало вероятность преждевременных родов. В 3 из этих исследований отмечено, что применяемый вагинально *клиндамицин* в период 16–32 нед. беременности был связан с увеличением неблагоприятных событий, таких как низкая масса тела при рождении и инфекции новорожденных. Врачи должны быть осведомлены, что внутривлагалищное применение крема *клиндамицина* во второй половине беременности может быть связано с неблагоприятными результатами. Поэтому доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать стандартное лечение БВ у бессимптомных

беременных с высоким или низким риском преждевременных родов для их профилактики [329].

В то же время в нашей стране допустима комбинация *клиндамицин* + *бутоконазол* во время беременности. Адекватных контролируемых исследований по применению препарата в I триместре беременности не проводилось, поэтому, как указано в инструкции, можно назначать женщинам в I триместре беременности только по абсолютным показаниям, т.е. когда потенциальная польза терапии для матери превосходит потенциальный риск для плода. В исследованиях на животных при введении *клиндамицина* подкожно или внутрь не обнаружено каких-либо отрицательных влияний на плод, за исключением случаев приема препарата в дозах, токсичных для матери. При применении *клиндамицина* интравагинально во II или III триместре беременности увеличения частоты врожденных аномалий плода не отмечалось. Аномальные роды имели место у 1,1% женщин по сравнению с 0,5% в группе плацебо, если *клиндамицин* крем вагинальный применялся во II триместре в течение 7 дней. Применение препарата во II и III триместре беременности возможно, если потенциальная польза для матери превосходит риск для плода.

Неизвестно, выделяется ли *клиндамицин* с грудным молоком после интравагинального применения. *Клиндамицин* обнаружен в грудном молоке после перорального или парентерального введения, поэтому в период грудного вскармливания следует либо отменить применение препарата, либо прекратить грудное вскармливание, учитывая степень важности применения препарата для матери.

Клинические испытания по применению *метронидазола* во время беременности относятся к категории В (исследования на животных не показали тератогенного влияния на плод, но контролируемых исследований на беременных женщинах не проводилось). Несмотря на трансплацентарный переход *метронидазола*, нет никаких доказательств тератогенных или мутагенных эффектов у младенцев, установленных многочисленными исследованиями когорт беременных [326]. Современные данные свидетельствуют о низком риске терапии *метронидазолом* во время беременности [327].

В России и за рубежом были опубликованы результаты эффективного лечения БВ *молочной кислотой* у беременных во II и

III триместрах беременности [9]. В одном исследовании показана высокая эффективность МК при лечении беременных с БВ, начиная с I триместра. В настоящее время в нашей стране в I триместре беременности и в период грудного вскармливания допустимо использование спрея *аммония глициррината*, проведение местной (интравагинально) терапии *декваиния хлоридом*, *молочной кислотой*, *хлоргексидином* в виде вагинальных суппозиторийев (УУР — С; УДД — 5). Также допустимо с I триместра назначение пробиотиков — вагинальных капсул, содержащих *лактобациллы*, которые разрешены к применению во время беременности и лактации, однако доказательные данные о безопасности их применения в I триместре беременности малочисленны. В отношении интравагинального применения комбинации *ацидофильных лактобацилл с эстриолом* в инструкции по применению указано, что его использование в I триместре нежелательно. Долгосрочных клинических исследований о влиянии эстриола на плод не проводилось.

Опыт применения комбинированных препаратов для лечения БВ у беременных женщин, хотя и небольшой, все же свидетельствует о достаточно высокой эффективности и безопасности.

Применение комбинированного препарата, содержащего *тернидазол 200 мг + неомицина сульфат 65 000 ЕД + нистатин 100 000 МЕ + преднизолона натрия метасульфобензоат 3 мг* свидетельствует о его высокой эффективности и безопасности у беременных женщин с БВ. Опубликованные в отечественной литературе результаты нескольких исследований показали, что использование данной комбинации по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 10 дней в I и II триместрах беременности [330–334] способствовало быстрому исчезновению симптоматики, восстановлению нормальной микрофлоры влагалища, а также снижению рисков преждевременных родов при отсутствии негативного влияния на плод (УУР — А; УДД — 3). Комбинированный препарат, содержащий *тернидазол 200 мг + неомицина сульфат 65 000 ЕД + нистатин 100 000 МЕ + преднизолона натрия метасульфобензоат 3 мг* разрешен к применению на всех сроках беременности, без ограничений во II–III триместрах.

В 2022 г. были опубликованы результаты эффективного и безопасного интравагинального применения комбинации *нифурател 500 мг + нистатин 200 000 МЕ* по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 8 дней у беременных женщин [335]; (УУР — В; УДД — 2). В то же

время для убедительного подтверждения их эффективности и безопасности требуются дополнительные исследования.

Исходя из международной практики использования системной терапии во время беременности (что обосновано риском субклинического течения инфекций верхних отделов урогенитального тракта, а также данными исследований об отсутствии тератогенных и мутагенных эффектов системного назначения *метронидазола* и *клиндамицина*), в настоящее время, согласно существующей практике и накопленному опыту, рекомендуемые и альтернативные схемы лечения БВ во время беременности представлены в *табл. 8*.

Таблица 1

Рекомендованные и альтернативные схемы лечения БВ у беременных женщин репродуктивного возраста (со II триместра)

Этапы лечения	Рекомендованные схемы	Альтернативные схемы
1-й этап	<i>Клиндамицина фосфат 2,0 + буроконазола нитрат 2,0 вагинальный крем по 1 аппликатору (5 г крема = 100 мг клиндамицина + 100 мг буроконазола) ежедневно в течение 3 дней</i> или <i>нифурадел 500 мг + нистатин 200 000 ME (капсулы вагинальные)¹, интравагинально по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 8 дней</i>	<i>Деквалиния хлорид 0,01 (вагинальные таблетки) интравагинально по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 6 дней</i> или <i>молочная кислота 100 мг вагинально по 1 суппозиторию ежедневно в течение 7 дней</i>
2-й этап	<i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35 (капсулы вагинальные 1×10^8 КОЕ) интравагинально по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день (утром и вечером) ежедневно в течение 7 дней; или по 1 вагинальной капсуле ежедневно в течение 14 дней после завершения антибактериальной терапии; или по 1 вагинальной капсуле ежедневно в течение 14 дней с первого дня антибактериальной терапии</i> или <i>Lactobacillus acidophilus (суппозитории вагинальные 10^7 КОЕ) интравагинально по 1 супп. 1 раз в сутки в течение 5–10 дней</i>	<i>Лактобактерии ацидофильные живые Lactobacillus acidophilus (капсулы вагинальные 10^8 КОЕ) интравагинально по 1 вагинальной капсуле 2 раза в день в течение 7 дней или по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 14 дней</i> или <i>Лактобактерии рамнозус лиофилизированные (Капсулы вагинальные 10^8 КОЕ) интравагинально по 1 супп. 1 раз в сутки в течение 5–10 дней</i>

¹ Возможно применение с I триместра беременности (польза/риск).

Дополнительные потенциальные преимущества лечения БВ у беременных заключаются в снижении частоты ИППП, включая ВИЧ [335].

Во II и III триместрах список препаратов, которые разрешены к применению у беременных женщин, расширен. Речь идет о *метронидазоле*, *орнидазоле*, *клиндамицине* [327].

Имеются данные о благоприятных результатах применения пробиотиков, и в частности вагинальных капсул, содержащих *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35*, позволяющих снизить частоту преждевременных родов и рождение маловесных детей [251]. Многие пробиотики для вагинального применения разрешены к использованию во время беременности и лактации, однако доказательных данных о безопасности их использования в I триместре нет.

Наблюдение за беременными: лечение БВ у бессимптомных беременных с высоким риском преждевременных родов может предупредить развитие осложнений беременности, поэтому после завершения курса лечения необходим повторный визит для определения эффективности проведенной терапии.

У ВИЧ-инфицированных женщин БВ чаще встречается и рецидивирует. У ВИЧ-позитивных пациенток чаще наблюдается осложненный, в том числе рецидивирующий, БВ. Пациенты с БВ и сопутствующей ВИЧ-инфекцией должны получать такую же терапию, как и пациенты, не инфицированные ВИЧ [336, 337]. Все женщины с БВ должны пройти тестирование на ВИЧ и другие ИППП.

Половой путь передачи и ведение половых партнеров

Считается, что БВ не передается половым путем, хотя ассоциация этого заболевания с сексуальным поведением очевидна. Проведение скрининга, а также лечение партнера(-ов) мужского пола в отсутствие симптомов не требуется [338–340]. Согласно результатам клинических исследований, ответ женщин на лечение и возможность рецидива БВ не зависят от лечения половых партнеров [339]. Поэтому рутинное лечение половых партнеров не рекомендуется. Тем не менее в пилотном исследовании сообщалось, что лечение партнера-мужчины метронидазолом 400 мг перорально 2 раза в день в сочетании с 2% кремом *клиндамицина*, наносимого местно на кожу полового члена также 2 раза в день в течение 7 дней, у женщин с рецидивирующим БВ вызывало быстрое улучшение состояния и устойчивое улучшение способствовало быстрому улучшению состояния и устойчивому улучшению вагинальной микробиоты с общим снижением

бактериального разнообразия на 28-й день [340]. Лечение партнера-мужчины также оказало непосредственное влияние на состав микробиоты полового члена; однако это было не так выражено на 28-й день по сравнению с женщинами. Другое многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, оценивающее эффективность 7-дневного режима перорального приема *метронидазола* по сравнению с плацебо для лечения мужчин — половых партнеров женщин с рецидивирующим БВ, не показало, что лечение партнера-мужчины снижает рецидив БВ у женщин, хотя у женщин, чьи партнеры-мужчины принимали многократные дозы *метронидазола*, вероятность неэффективности лечения была ниже [341]. Фундаментальное исследование, опубликованное в 2023 г. Evelyn Toh с соавторами (США), показало значительные трудности доказательства факта половой трансмиссии БВАБ, в первую очередь в связи с недостаточно изученным микробиомом уретры пениса как в дистальном, так и проксимальном ее отделах. Также значительным препятствием в изучении этого вопроса стали проблемы контроля передачи бактерий в сексуальных диадах [342].

Адьювантная терапия

Несколько исследований были посвящены изучению возможности применения *бовгиалуронидазы азоксимера* 3000 МЕ с гиалуронидазой (ферментативной) активностью при ВВК, БВ и смешанных вагинальных инфекциях. Ферментный препарат в виде вагинальных суппозиториях благодаря гидролизу гиалуроновой кислоты разрушает матрикс бактериальных и грибово-бактериальных биопленок, обладает пролонгированным действием [343]. По данным исследований *in vitro*, на 60% снижается биомасса различных микроорганизмов — *C. albicans*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* — уже через 2 ч инкубации, что позволяет прогнозировать хороший эффект применения ферментного препарата в составе комплексной терапии. В другом исследовании было показано, что добавление к антибактериальной терапии БВ *бовгиалуронидазы азоксимера* по 1 суппозиторию вагинально на ночь в течение 10 дней в 1,8 раза повышает эффективность лечения (97,3%), способствует уменьшению количества патологических выделений и нормализации величины рН влагалища, в 4,2 раза увеличивает эрадикацию *Gardnerella vaginalis* и в 2,5 раза увеличивает число пациенток с нормальной лактобациллярной микробиотой. *Бовгиалуронидаза азоксимер* повышает биодоступность и эффективность антибактериальной терапии при инфекциях, сопровождающихся

патологическими выделениями из половых путей, уменьшает воспалительный процесс в малом тазу [344, 345]. Включение препарата *бовгиалуронидазы азоксимера* в комплексную терапию различных заболеваний в гинекологии позволяет повысить эффективность проведения терапии, ускорить выздоровление и предупредить рецидивы. Требуется дополнительные исследования.

Контроль излеченности и наблюдение

При устранении симптомов контроль излеченности следует провести через 14 дней — 1 мес. после окончания лечения [13]. В отсутствие рецидивов симптомов наблюдение и последующие визиты не рекомендованы.

Обучение женщин:

- предупреждать о необходимости обращения к врачу в случаях повторного появления симптомов;
- рекомендовать прекратить спринцевания и принятие пенных ванн;
- рекомендовать использование гипоаллергенного мыла либо вообще не использовать мыло;
- рекомендовать исключить сексуальные контакты или использовать барьерную контрацепцию презервативом на период лечения;
- рекомендовать обследование на ИППП из-за большей подверженности этих пациенток инфицированию;
- предупреждать, что терапия БВ может провоцировать развитие/обострение ВВК.

Аллергия, нечувствительность и побочные эффекты терапии

Интравагинальное применение крема *клиндамицина* предпочтительно в случаях аллергии или непереносимости метронидазола или *тинидазола*. Больным с аллергией на принятый внутрь метронидазол не следует назначать этот препарат и вагинально.

4.2. Вульвовагинальный кандидоз

Определение

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК)¹ — это инфекционная болезнь с поражением кожи вульвы и слизистой оболочки влагалища. Обычно вызывается грибами рода *Candida*.

¹ Определение адаптировано из МКБ-11.

Синонимы: кандидозный вульвовагинит, урогенитальный кандидоз, кандидоз вульвы и влагалища. Термин «молочница» как грибковое поражение женских гениталий присутствует только в русскоговорящих странах. Он относится к терминам разговорной речи, не является правомочным с точки зрения диагноза.

Код по МКБ-10

- B37 Кандидоз
- B37.3 Кандидоз вульвы и вагины (N77.1*)
- B37.4 *Кандидоз* других урогенитальных локализаций

Кандидозный:

- баланит (N51.2*)
- B37.9 Кандидоз неуточненный
- N77.1 Вагинит, вульвит и вульвовагинит при инфекционных и паразитарных болезнях
- N76.0 Острый вагинит
- N73.3 Подострый и хронический вагинит

Код по МКБ-11¹

- 1F72.1 Кандидоз кожи или слизистых оболочек
- 1F72.Y Другие уточненные кандидозы
- 1F72.Z Кандидоз неуточненный
- GA00.0 Острый вульвит
- GA00.1 Подострый, хронический или рецидивирующий вульвит
- GA00.4 Вульвовагинальные изъязвления и воспаления
- GA00.40 Вульвовагинальные изъязвления
- GA00.4Y Другие уточненные вульвовагинальные изъязвления и воспаления
- GA00.4Z Вульвовагинальные изъязвления и воспаления неуточненные

Эпидемиология

75% женщин репродуктивного возраста переносят хотя бы один эпизод неосложненного (острого) ВВК в жизни, 40–45% — отмечают два эпизода заболевания и более, у 10–20% — кандидоз имеет осложненное, часто рецидивирующее течение, требующее специальных диагностических и терапевтических мероприятий. Частота ВВК у больных с эндокринопатиями составляет 30%, у беременных — 30–35%, у ВИЧ-инфицированных — до 40%. На долю не-

¹ URL: <https://icd11.ru/candidos/>

осложненного (острого) ВБК приходится до 90% случаев, на долю рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (РВБК) — 10–20% [346–349]. Заболеваемость ВБК в общей популяции женского населения колеблется от 12% до 57% [348, 349].

Этиология

Нормальной средой обитания дрожжевых грибов рода *Candida* являются ротовая полость, глотка, кишечник и влагалище, что в большинстве случаев не вызывает нарушения состояния организма. Активному размножению и росту грибов способствует изменение окружающей среды, в частности вагинальной, приводящее к дисбиозу и развитию воспалительного процесса [6]. Грибы рода *Candida* чаще всего локализуются на слизистой оболочке влагалища и коже вульвы. Клинические проявления инфекции отсутствуют при количественных значениях грибов $< 10^5$ КОЕ/мл.

Виды грибов рода *Candida* (семейство *Saccharomycetaceae*), вызывающих ВБК.

1. Доминирующий возбудитель — *Candida albicans*. На его долю приходится до 90% случаев ВБК. Другие виды *Candida spp.* встречаются в 8–20% случаев при следующих ситуациях: рецидивирующем течении кандиды-инфекции, у пациентов с сахарным диабетом (СД), у ВИЧ-инфицированных и женщин в постменопаузе.
2. *Candida non-albicans* (NCA): наиболее часто *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* (реже другие виды: *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. zeylanoides*, *C. famata*, а также недавно идентифицированные — *C. kefyr*, *C. guilliermondii*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. auris*, *C. nivariensis* и другие) [349–351].

Из видов *non-albicans*, по данным ряда исследований, *C. glabrata* является второй по значимости причиной ВБК (~8% случаев), чаще выявляется у женщин в постменопаузе, страдающих диабетом и у женщин ослабленным иммунитетом [352–355]. Однако более современные данные указывают на высокую частоту выявления *C. krusei* (15%), *C. parapsilosis* (9%) и *C. tropicalis* (14,8%), *C. guilliermondii*, они могут вызывать вульвовагинит с типичными симптомами [354]. *Saccharomyces cerevisiae* в качестве пробиотиков в эксперименте продемонстрировали выраженные антагонистические свойства в отношении *C. albicans* и *G. vaginalis* [356, 357].

Морфология грибов-возбудителей

Род *Candida* насчитывает более 300 видов грибов. Это одноклеточные эукариоты размером 8–20 мкм в длину и 6–10 мкм в ширину. Клетки гриба могут иметь различные формы: круглую, овальную, цилиндрическую, эллипсоидную. Многие *Candida spp.* полиморфны, т.е. могут существовать в дрожжевой, псевдогифальной (псевдомицеллярной) и гифальной (мицеллярной) формах. Образуют бластомицеты (клетки-почки), псевдомицелий (цепочки почкующихся дрожжевых клеток) и/или мицелий. В отличие от мицелия псевдомицелий не имеет общей оболочки и перегородок. *C. non-albicans*-возбудители, в частности *C. glabrata*, не формируют псевдомицелий. Гифы обнаруживают в образцах влажной ткани женщин с клиническими проявлениями ВВК. *Candida spp.* — условные патогены, факультативные анаэробы, тропны к тканям, богатым гликогеном (слизистая оболочка влагалища). *Candida spp.* способны формировать биопленки, что повышает их резистентность к противогрибковым препаратам. Разные виды *Candida* проявляют неодинаковую чувствительность к антимикотикам [358–360].

Пути передачи ВВК [361, 362]

У взрослых: неосложненный ВВК обычно не передается половым путем и не относится к ИППП, что не исключает возможности возникновения у небольшого числа мужчин — половых партнеров женщин с ВВК — кандидозного баланопостита, характеризующегося эритематозными участками на головке полового члена в сочетании с зудом или раздражением. В МКБ-11 сообщается, что ВВК распространяется эндогенно, но также может передаваться половым путем. Этим мужчинам полезно лечение местными противогрибковыми средствами для облегчения симптомов [363, 364]. Лечение бессимптомных половых партнеров не проводят.

У детей: у доношенных новорожденных инвазивный кандидоз возникает очень редко. В зависимости от времени инфицирования выделяют врожденный и приобретенный кандидоз. Врожденный кандидоз — результат трансплацентарного или вертикального инфицирования плода, его диагностируют с первых часов до 6 суток. Клинически врожденный и приобретенный кандидозы могут проявляться как поражение кожи и слизистых оболочек и как инвазивный кандидоз, кандидемия и острый диссеминированный кандидоз. Кандидоз кожи и слизистых обычно диагностируют от 6-го

до 14-го дня с частотой 6–8%. Интранатальное инфицирование особенно опасно для новорожденных с низкой массой тела при рождении и сроком гестации менее 32 недель. Возможно экзогенное инфицирование новорожденных (от рук матери, персонала в род-доме, от объектов окружающей среды).

Факторы риска ВВК

Эндогенные предрасполагающие факторы:

- снижение защитных механизмов, иммуносупрессия при ряде заболеваний (ВИЧ-инфекции, трансплантация органов, глюкокортикоидная или противоопухолевая терапия) [365];
- нарушения местного иммунитета, недостаточность факторов местной резистентности, обусловленная врожденными качествами эпителиоцитов влагалища;
- возраст, этническая принадлежность;
- полиморфизмы генов, индивидуальная генетическая восприимчивость;
- гиперэстрогения (прием эстрогенов, фаза менструального цикла, беременность);
- повышение уровня сахаров, короткоцепочечных жирных кислот или состава эйкозаноидов в вагинальном содержимом [366–369];
- нарушение баланса между толерантностью и инвазией грибов, повышение адгезии к вагинальному эпителию, аномальному росту и высокому риску заболевания [370, 371];
- аллергические реакции;
- психосоциальный стресс;
- эндокринные заболевания (декомпенсированный и субкомпенсированный СД, ожирение, заболевания щитовидной железы и др.) [372];
- сопутствующие гинекологические заболевания [373–375].

Экзогенные и поведенческие предрасполагающие факторы:

- медикаментозные: применение антибиотиков широкого спектра (системного или местного применения), половых стероидов, глюкокортикоидов, цитостатиков, иммунодепрессантов;
- лучевая терапия;
- длительное использование внутриматочных средств (особенно медьсодержащих), влагалищных диафрагм, спринцевание, использование спермицидов, антисептиков;

- сексуальная активность, стрессы;
- микроклимат с повышенной температурой и влажностью;
- ношение тесной одежды, белья из синтетических тканей;
- применение гигиенических прокладок, тампонов, презервативов [376].

Вопрос о причинах формирования рецидивирующего ВВК окончательно не решен, так как рецидивирующие формы встречаются также у женщин, не имеющих вышеперечисленных факторов риска. Ведущее значение придают локальным иммунным нарушениям, обусловленным врожденными качествами эпителиоцитов влагалища. Способствовать рецидивированию ВВК могут такие факторы, как изменения в видовом и количественном составе лактобацилл, продуцирующих H_2O_2 .

Классификация ВВК

В настоящее время выделяют две клинические формы ВВК:

- острый вульвовагинальный кандидоз;
- рецидивирующий (хронический) вульвовагинальный кандидоз (не менее 4 обострений ВВК в течение 12 мес.).

Такое деление учитывает фактор частоты эпизодов ВВК. В классификации, предложенной Sobel J.D. и соавт. (1998), используемой в настоящее время в рекомендациях США и других стран, выделяют неосложненный и осложненный ВВК (табл. 9) [6, 377–380].

Таблица 9

Классификация ВВК

Неосложненный ВВК	спорадический, или нечастый (редкий) ВВК ВВК легкой или средней степени тяжести ВВК, вызванный преимущественно <i>Candida albicans</i> ВВК у женщин без иммунодефицита
Осложненный ВВК	рецидивирующий ВВК (3 и более эпизодов симптомов ВВК менее чем за год или тяжелый ВВК или ВВК, вызванный <i>non-albicans</i> видами грибов или ВВК у женщин с сахарным диабетом, иммунодефицитными состояниями (например, ВИЧ-инфекция), истощением или получающих иммуносупрессивную терапию (например, кортикостероидами)

Неосложненный ВВК предполагает впервые выявленный или спорадически (менее 3 раз в год) возникающий ВВК с умеренными проявлениями вагинита у женщин без сопутствующих факторов риска, без признаков снижения иммунитета (сахарный диабет, прием цитостатиков, глюкокортикоидов и др.), вызванный *C. albicans*.

Рецидивирующий ВВК (РВВК) — особая форма ВВК, встречается менее чем у 5% женщин репродуктивного возраста, но влечет за собой значительные экономические потери [381]. РВВК характеризуется наличием трех или более эпизодов симптоматического ВВК в течение < 1 года [382]. Патогенез рецидивирующих ВВК изучен недостаточно. Рецидивирующий ВВК может быть идиопатическим, вторичным (связанным с частым применением антибиотиков, диабетом или другими основными факторами хозяина), хотя большинство женщин не имеют явных предрасполагающих факторов. *C. glabrata* и другие *non-albicans* выявляются у 10–20% женщин с РВВК, что является причиной невысокой эффективности лечения. Диагноз осложненного РВВК следует предполагать при наличии выраженных объективных симптомов кандидозного вульвовагинита (эритема, отек, изъязвления, трещины слизистых оболочек и кожи перианальной области) или эпизодов кандидоза 3 раза в год и более, или когда возбудителем инфекции является *C. non-albicans*, или имеются факторы риска, ассоциированные со снижением иммунитета (СД, терапия цитостатиками, глюкокортикоидами).

Клиника ВВК

Грибы рода *Candida* чаще всего локализуются на слизистой оболочке влагалища и коже вульвы. Клинические проявления инфекции появляются при количественных значениях грибов 10^5 КОЕ/мл и более. У женщин эта болезнь характеризуется генитальным зудом, жжением или выделениями из влагалища. У мужчин данное заболевание характеризуется зудящими высыпаниями на головке полового члена и/или в области препуциума.

Субъективные признаки:

- зуд, жжение в области вульвы и влагалища;
- болезненность во влагалище;
- выделения из влагалища творожистого характера;
- диспареуния;
- дизурия.

Объективные признаки:

- отечность, гиперемия слизистой оболочки влагалища и кожи вульвы;
- наличие беловатых налетов, легко снимаемых тампоном;
- густые творожистого вида выделения, часто с кисловатым запахом;
- pH вагинальных выделений в пределах нормы (3,8–4,5);
- экскориация;
- при тяжелом ВВК обширная эритема вульвы, трещины, изъязвления слизистой оболочки влагалища и кожных покровов в области вульвы, задней спайки и перианальной области [383, 384];
- при РВВК могут наблюдаться сухость, атрофия, лихенификация в области поражения, скудные беловатые выделения из влагалища [60];
- изменение влагалищной части шейки матки (редко).

Несмотря на типичную клинику ВВК, ни один из указанных симптомов и признаков не является патогномоничным.

Чрезмерный рост грибов, вызывая воспалительную реакцию, может проявляться вагинальным зудом, болью во время полового акта, болью или дискомфортом при мочеиспускании, аномальными творожистыми выделениями из влагалища. Тяжелые проявления сопровождаются также выраженной гиперемией, отеком и нарушением целостности, трещинами слизистой оболочки влагалища.

Осложнения ВВК

Возможно вовлечение в патологический процесс мочевыделительной системы (уретрит, цистит).

На фоне ВВК возрастает частота развития осложнений течения беременности, увеличивается риск антенатального и интранатального инфицирования плода (плацентиты, хориоамниониты). Кандидоз плода может привести к его внутриутробной гибели и преждевременным родам. У новорожденных кандидоз может протекать в виде локализованного заболевания (конъюнктивит, омфалит, поражение ротовой полости, гортани, легких, кожи) и диссеминированного поражения, развившегося в результате кандидемии и острого диссеминированного кандидоза.

Диагностика ВВК

Женщинам без клинических симптомов не следует проводить обследование на *Candida spp.*

Верификация диагноза должна базироваться на анализе клинической симптоматики, результатов обследования и данных лабораторных исследований с учетом выделения и идентификации грибов-возбудителей инфекционного процесса.

Получение материала. Для исследования с целью обнаружения дрожжеподобных грибов получают материал путем отбора отделяемого с верхнебоковой стенки влагалища.

Для микроскопического исследования окрашенных вагинальных мазков материал берут с помощью универсального гинекологического зонда в объеме 10 мкл и тонким слоем распределяют на предметном стекле.

Для получения материала с целью культурального и молекулярно-биологического исследования пользуются ватным/дакроновым тампоном. В случае культурального исследования его помещают в стерильную транспортную пробирку, а в случае молекулярно-биологического исследования — в пробирку типа Эппендорф, содержащую специальную транспортную среду. Время между сбором проб материала и лабораторным исследованием должно быть минимальным.

При проведении прямой микроскопии нативного препарата необходимо доставить материал в лабораторию в течение нескольких минут, в случае необходимости хранения материала более 24 ч каждый образец после высушивания отдельно фиксируют 96% этиловым спиртом течение 3 мин. После взятия материала для культурального исследования его следует доставить в лабораторию в течение 2 ч, для молекулярно-биологического исследования материал можно хранить в течение 24 ч в холодильнике при t 2–6 °C [385–387].

Лабораторные методы:

1. **Микроскопический метод** исследования нативного или окрашенного препарата — основной для установления диагноза ВВК. Для микроскопии используют нативные препараты (с физиологическим раствором, 10% раствором КОН), а также препараты, окрашенные метиленовым синим и по Граму. Использование 10% КОН во влажных препаратах улучшает визуализацию дрожжей и мицелия, разрушая клеточный материал, который может скрывать дрожжи или псевдогифы. Исследование влажного препарата с раствором КОН следует проводить всем женщинам с симптомами

или признаками ВВК, а женщин с положительным результатом следует лечить. Микроскопия позволяет обнаружить элементы грибов: дрожжевые клетки (в т.ч. почкующиеся), гифы или псевдогифы, мицелий (*син.* бластоконидии, бластоспоры).

2. **Культуральный метод** выполняют у пациентов с отрицательными результатами микроскопии, но имеющими клинические признаки или симптомы. Посев также необходим при хроническом рецидивирующем течении заболевания для идентификации дрожжеподобных грибов (особенно для выявления видов, не относящихся к *Candida albicans*); при изучении чувствительности грибов к антимикотикам; при атипичном течении заболевания. Для посева используют селективную питательную среду Сабуро. Культуральный метод идентификации грибов остается эталоном для диагностики.
3. **Молекулярно-биологические методы (ПЦР)¹** — выявление ДНК определенного вида дрожжевых грибов, высокочувствительны и специфичны. Имеют ограничения из-за возможного наличия дрожжевых грибов в составе микробиоценозов здорового человека. Для видовой идентификации дрожжевых грибов, выявления видов *Candida albicans* и *Candida non-albicans*, а также других возбудителей микозов используются комбинированные мультиплексные тесты: Микозоскрин и Флороценоз-Кандида (Россия). С 2025 г. в России внедрена новая тест-система ФЕМОФЛОР®II, благодаря которой стало возможным определять не только присутствие грибов рода *Candida spp.*, но и вид *Candida albicans*.
4. Другие методы лабораторного исследования, такие как прямая иммунофлюоресценция (ПИФ), серологические методы, имеют ограничения вследствие большого количества ложноположительных результатов и в клинической практике не используются.

¹ Большинство ПЦР-тестов на дрожжевые грибы не одобрены FDA (Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США), и специалисты, использующие эти тесты, должны быть знакомы с рабочими характеристиками конкретного используемого теста.

Комментарии по диагностике

- Критерием диагностики в случае неосложненного (острого) ВВК является клиническая картина в сочетании с положительными результатами микроскопического или бактериологического исследований. Диагноз может быть установлен на основании микроскопического исследования с выявлением бластоспор и псевдомицелия дрожжеподобных грибов. Добавление 10% КОН к нативному мазку разрушает эпителиальные клетки, тем самым улучшая визуализацию дрожжей и мицелия, делает гифы более заметными [9].
- Культуральный метод следует проводить при наличии клинической картины и отрицательных результатах микроскопии, а также при рецидивирующем течении ВВК для видовой идентификации возбудителя (*C. albicans* или *non-albicans*) с целью определения тактики лечения [6]. Культуральное исследование, позволяющее идентифицировать широкую группу патогенных дрожжей, остается эталонным стандартом диагностики ВВК.
- Чувствительность грибов к антимикотикам *in vitro* не всегда является однозначным показателем терапевтической эффективности. Рутинное определение чувствительности к антимикотикам нецелесообразно. Определение чувствительности показано в случае рецидивирующего течения ВВК или в случае рефрактерности к антимикотической терапии [376].
- Выявление *Candida spp.* в культуре при отсутствии симптомов заболевания не является показанием для лечения, поскольку у 10–20% женщин имеет место носительство *Candida spp.* [6, 385].
- Молекулярно-биологические методы, направленные на количественное обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК *Candida spp.* в реальном времени, являются современными и высокоточными, особенно для дифференциации видов грибов.

Дифференциальная диагностика: исключить бактериальные, протозойные, вирусные инфекции, дерматозы, аллергические реакции. Возможно сочетание ВВК с этими заболеваниями.

Примеры формулировки расширенного диагноза:

Неосложненный вульвовагинальный кандидоз.

Осложненный (*C. albicans*, рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз.

Осложненный (*C. glabrata*, рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз.

Осложненный (*C. albicans*) вульвовагинальный кандидоз на фоне сахарного диабета.

Лечение ВВК

Показания к лечению ВВК: женщины с симптомами ВВК, у которых диагноз ВВК подтвержден обнаружением *Candida spp.* в ходе лабораторных исследований.

Лечение не показано: идентификация *Candida spp.* культуральным методом при отсутствии симптомов не является показанием к лечению, поскольку 10–20% женщин являются носителями *Candida* видов и других дрожжевых грибов во влагалище. Половым партнерам женщин с ВВК в отсутствие у этих партнеров симптомов кандидозного баланита и/или баланопостита лечение так же не проводится.

Общие замечания по фармакотерапии

Традиционно используются антифунгальные средства азолового ряда или полиены. Местные препараты короткого курса (т.е. разовая доза и режимы 1–3 дня) эффективны при неосложненном ВВК. Лечение азолами приводит к облегчению симптомов и эрадикации патогенов у 80–90% пациентов, которые полностью завершают курс терапии [6]. Полное купирование симптомов в большинстве случаев происходит через 2–3 дня, эрадикация возбудителей — через 4–7 дней [385, 387]. Считается, что среди большинства азолов преимуществ какого-либо отдельного препарата не обнаружено. Возможно, это связано с небольшим числом сравнительных РКИ. В то же время недавно в нашей стране был проведен ряд сравнительных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности **фентиконазола** для лечения ВВК, в том числе рецидивирующего ВВК, у пациенток репродуктивного возраста и в менопаузе [389–392].

Фентиконазол — противогрибковый препарат широкого спектра действия для местного применения в гинекологии, является синтетическим производным имидазола. Оказывает местное фунгицидное и фунгистатическое действие. Обладает также антибактериальным и противовоспалительным действием. Механизм действия заключается в ингибировании синтеза эргостерола, регулирующего проницаемость клеточной мембраны грибов. Активен в отношении дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *Candida*

albicans) и грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*), а также в отношении *Trichomonas vaginalis*.

В отличие от других известных азольных соединений (в частности, *эконазола*, *миконазола* и *кетконазола*), *фентиконазол* ингибирует биосинтез протеаз *Candida spp.* при концентрациях ниже МПК — от 0,25 до 16 мкг/мл. Это действие не зависит от величины антимикотической активности и обусловлено ингибированием одной из стадий образования протеолитических ферментов дрожжеподобными грибами. *Фентиконазол* применяют интравагинально: 1 капсулу (600 мг или 1000 мг) вводят глубоко во влагалище в положении лежа перед сном однократно. При необходимости проводят повторное применение через 3 дня. *Фентиконазол* в виде 2% крема 5 г с помощью аппликатора вводят глубоко во влагалище в положении лежа 1 раз в сутки перед сном или (при необходимости) 2 раза в сутки — утром и вечером. Курс лечения кремом — 7 дней.

Рассматриваются варианты перорального применения азолов в качестве терапии ВВК. Эффективность перорального приема однократной дозы *флуконазола* 150 мг и местного (интравагинального) лечения азолами сопоставимы (УУР — А). Применение топических азолов может вызывать раздражение вульвы и влагалища, о чем следует помнить при утяжелении течения или персистенции симптомов на фоне лечения [8]. При симптомах тяжелого вульвовагинита следует увеличить длительность терапии, что позволяет улучшить клинический ответ [7, 8]. Пероральные азолы иногда вызывают тошноту, боль в животе и головную боль. Следует учитывать, что кремы и суппозитории могут производиться на масляной основе и нарушать прочность латексных презервативов и диафрагм [6].

Среди полиеновых противогрибковых антибиотиков группы макролидов наиболее изученными препаратами являются *натамицин* и *нистатин*. Они обладают широким спектром противогрибкового действия, оказывают фунгицидное действие. *Натамицин* связывает стеролы клеточных мембран, нарушая их целостность и функции, что приводит к гибели микроорганизмов. К *натамицину* чувствительны большинство патогенных дрожжевых грибов, особенно *Candida albicans*. Менее чувствительны к натамицину дерматофиты. Резистентность к натамицину в клинической практике не наблюдалась. При нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки практически не подвергается системной абсорбции.

В настоящее время рекомендуется интравагинальное применение суппозиторий натамицина 100 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 3–6 дней. Продолжительность курса лечения устанавливается индивидуально. После исчезновения симптомов заболевания рекомендуется продолжать лечение еще несколько дней.

Нистатин, обладая фунгицидными свойствами, разрушает внешнюю оболочку кандид и подавляет их способность к адгезии на слизистой оболочке влагалища, не позволяя грибам проникать в глубокие слои эпителия. Кроме того, *нистатин* модулирует местный иммунный ответ, тем самым защищая вагинальный эпителий, а также участвует в нормализации активности цитокинов и защите клеточных митохондрий. Исследование *in vitro* по оценке чувствительности штаммов *Candida* путем определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) нистатина подтверждает, что штаммы *Candida albicans* и *Candida non-albicans* обладают сопоставимой чувствительностью к нистатину.

У половых партнеров-мужчин могут возникать явления баланита, характеризующегося эритематозными участками на головке полового члена в сочетании с зудом или раздражением, которые проходят при применении местных противогрибковых препаратов.

Часто самостоятельная постановка несуществующего диагноза «молочница» и распространенное в нашей стране самолечение с использованием безрецептурных препаратов может привести к задержке лечения вульвовагинитов другой этиологии, что нередко приводит к неблагоприятным исходам.

Если культуральное или ПЦР исследования на *Candida* не могут быть проведены, у женщин с подозрением и высокой вероятностью ВВК рекомендуется эмпирическое лечение комбинированными лекарственными средствами для вагинального применения. В одном исследовании было показано, что применение комплексного препарата в составе *орнидазол* — 500,0 мг; *неомицин сульфат* — 95,6 мг (в пересчете на *неомицин* 65 000 МЕ); *преднизолон натрия фосфат* — 4,0 мг (в пересчете на *преднизолон* 3,0 мг); *эконазол нитрат* — 117,0 мг (в пересчете на *эконазол* 100,0 мг) интравагинально по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 9 дней способствовало снижению частоты выделения грибов *Candida albicans* со 100 до 7,2% после лечения. При этом их количество уменьшилось с 10^5 – 10^6 КОЕ/мл до 10^2 КОЕ/мл после окончания терапии. Общая эффективность лечения по основным клинико-лабораторным по-

казателям составила 89,8% [393] (**УУР — С, УДД — 5**). Еще в одной публикации отмечена высокая эффективность данного комбинированного препарата как при лечении ВВК, так и при его сочетании с БВ [394]. Рекомендованные и альтернативные варианты лечения ВВК представлены в *табл. 10*.

Таблица 10

Рекомендованные и альтернативные схемы лечения неосложненного ВВК у небеременных женщин репродуктивного возраста

Этапы лечения	Рекомендованные схемы	Альтернативные схемы
1-й этап	Фентиконазол 600 мг или 1000 мг капсулы вагинальные интравагинально 1 раз или 2 раза (с интервалом 3 дня) или фентиконазол крем 2% 0,005 интравагинально и на область вульвы 1–2 раза в сутки, в течение 7 дней или натамицин 100 мг интравагинально 1 раз в сутки на ночь в течение 3–6 дней. или флуконазол 150 мг перорально однократно	Нифурател 500 мг + нистатин 200 000 МЕ интравагинально по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 8 дней или клотримазол 2% крем по 5 г интравагинально ежедневно в течение 3 дней или миконазол 2% крем по 5 г интравагинально ежедневно в течение 7 дней
2-й этап	Только для профилактики РВВК (!) <i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35</i> (капсулы вагинальные 1×10^8 КОЕ) ежедневно интравагинально по 1 капсуле на ночь в течение 21 дня	

После проведенного лечения последующее наблюдение обычно не требуется. Женщины с постоянными или рецидивирующими симптомами должны быть информированы о возможности проведения повторных курсов лечения.

Лечение тяжелого (осложненного) ВВК

РВВК связан с более низким клиническим ответом на лечение короткими курсами местных или пероральных препаратов. *Candida glabrata* не образует ни псевдогифы, ни гифы, и их нелегко распознать при микроскопии. У *C. albicans* резистентность к азолам становится все более распространенной среди вагинальных изолятов [395, 396], а *non-albicans Candida* по своей природе устойчива к азолам; поэтому для пациентов с осложненным ВВК, у которых сохраняются симптомы, следует провести посев из влагалища

или ПЦР для подтверждения клинического диагноза и выявления *non-albicans Candida*. Также важно определение чувствительности к антимикотическим средствам [397, 398].

При тяжелых симптомах вульвовагинита следует увеличить длительность терапии до 7–14 дней применения местных азолов, либо 150 мг *флуконазола* в двух последовательных пероральных дозах (вторая доза через 72 ч после начальной дозы), что повышает эффективность лечения [397, 398]. В нескольких публикациях показана высокая эффективность и безопасность применения комбинированных препаратов для вагинального применения, способствующих длительной ремиссии и безрецидивному периоду [393, 399, 400]. В исследовании Bohbot J.M. и соавт. (2019) были убедительно доказаны высокая эффективность (94,4%) и благоприятный профиль безопасности эмпирической терапии комбинированным препаратом *неомицин + полимиксин В + нистатин* при лечении ВВК, особенно в тех случаях, когда диагностика бывает затруднительной [401].

Согласно всероссийскому многоцентровому и междисциплинарному исследованию, в структуре заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей, отмечена высокая доля заболеваний грибковой этиологии. Сочетание *нифурател + нистатин* показало 95% эффективность в лечении ВВК и хорошую переносимость, что нашло подтверждение в систематическом обзоре 2023, в том числе у пациенток со смешанными вагинитами [402].

Рекомендованные схемы лечения осложненного ВВК у небеременных женщин репродуктивного возраста

Интравагинальные препараты:

неомицин 35 000 МЕ + полимиксин В 35 000 МЕ + нистатин 100 000 МЕ интравагинально по 1 вагинальной капсуле 1 раз в сутки в течение 12 дней;

или

орнидазол 500 мг + неомицин 65 000 МЕ + эконазол 100 мг + преднизолон 3 мг интравагинально по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 9 дней;

или

местные азоловые антимикотики 7–14 дней (**В**)

Пероральные препараты:

флуконазол 150 мг перорально дважды с промежутком 72 ч после первой дозы (А)

или *комбинированный прием*

нифурател 500 мг + нистатин 200 000 МЕ интравагинально по 1 капсуле вагинальной 1 раз в сутки в течение 8 дней + *нифурател 200 мг* 3 раза в день перорально 7 дней

В случае РВБК, вызванного *Candida spp.*, чувствительными к азоловым антимикотикам, рекомендована двухэтапная тактика лечения: вначале следует купировать симптомы обострения и добиться микологической ремиссии, затем продолжить курс терапии, предотвращающий избыточный рост *Candida spp.*, с целью профилактики рецидивов ВБК в течение 6 месяцев. Большинство эпизодов РВБК, вызванных *C. albicans*, хорошо поддаются кратковременной пероральной или местной терапии азолами. Однако для поддержания клинического и микологического эффекта требуется более длительная стартовая терапия (например, 7–14 дней местной терапии или 100, 150 или 200 мг флуконазола перорально каждые 3 дня — по одной дозе в 1-й, 4-й и 7-й день; рекомендуется для достижения микологической ремиссии перед началом поддерживающей противогрибковой терапии.

Пероральный прием флуконазола (т.е. в дозе 100, 150 или 200 мг) еженедельно в течение 6 месяцев является рекомендуемой поддерживающей схемой. Если этот режим невозможен, можно также рассмотреть вариант местного лечения с перерывами. Супрессивная поддерживающая терапия эффективна при контроле РВБК, но редко приводит к длительному излечению [403]. Поскольку резистентность *C. albicans* к азолам становится все более распространенной, тесты на чувствительность, если они доступны, должны быть проведены среди пациентов с симптомами, у которых культура остается положительной, несмотря на поддерживающую терапию. Эти женщины должны лечиться, постоянно консультируясь с врачом.

В сравнительном исследовании изучена местная терапия РВБК *фентиконазолом* (индукционный курс 600 мг дважды с интервалом 72 ч с последующим поддерживающим лечением по 600 мг 1 раз в 10 дней или по 600 мг 2 раза с интервалом 72 ч ежемесячно в течение

3 месяцев) и системная терапия *флуконазолом* (индукционный курс 150 мг внутрь в 1-й, 4-й и 7-й дни с последующим поддерживающим режимом 150 мг 1 раз в неделю 3 месяца). Местная терапия *фентиконазолом* оказалась более эффективной с точки зрения частоты развития рецидивов (33,4% в группе *фентиконазола* против 46,4% в группе *флуконазола* ($p = 0,039$) [389, 390].

Поддерживающая терапия эффективна, но в случае продолжающихся симптомов проводится исследование чувствительности к антимикотикам [403, 404].

Лечение рецидивирующего ВБК (при условии чувствительности грибов к азолам)

Купирование рецидива:

флуконазол 100 мг, 150 или 200 мг перорально тремя приемами с интервалом 72 ч (1-й, 4-й и 7-й дни) (А)

или

топические азоловые антимикотики — 7–14 дней (В)

Поддерживающая терапия (профилактика рецидивов) в течение 6 мес.

Рекомендовано

Пероральные препараты:

флуконазол 150 мг перорально 1 раз в неделю в течение 6 месяцев (А)

Альтернативная схема

Интравагинальные препараты

азоловые антимикотики 2 раза в неделю в течение 6 месяцев
или

еженедельно в зависимости от дозы действующего вещества в препарате (В)

Лечение *non-albicans* ВБК (купирование рецидива в случае *C. non-albicans* РВБК)

Примерно у 50% женщин с положительными результатами культурального обследования на *C. non-albicans* симптомы могут отсутствовать или быть минимальными, лечение часто затруднено, следует исключить другие причины вагинальных симптомов у женщин *C. non-albicans* [404]. Оптимальное лечение *non-albicans* ВБК не разработано. При отсутствии явных причин рекомендуется более длительная терапия (7–14 дней) с применением антимикотиков

других групп (например, полиенов — перорально или местно), что позволяет улучшить клинический ответ, но не влияет на частоту рецидивов заболевания.

Рекомендованные варианты лечения *non-albicans* ВВК

Натамицин 100 мг вагинальные суппозитории 1 раз в сутки 6 дней и более (С)

или

нистатин 100 000 ЕД вагинальные суппозитории 1 раз в сутки 21 день [403–406] (В)

или

*борная кислота*¹ 600 мг интравагинальные капсулы 1 раз в сутки 3 недели (В). Клинические и микологические показатели эрадикации около 70% [407–409]

Поддерживающая терапия *C. non-albicans*-РВВК (профилактика рецидивов) в течение 6 месяцев

Полиеновые антимикотики интравагинально 1 раз в сутки 3–6 месяцев (С)

или

борная кислота 600 мг интравагинальные капсулы 1 раз в сутки (С)

Общие замечания по фармакотерапии

Диагноз РВВК устанавливают при частоте заболевания ≥ 3 симптомных эпизодов ВВК в год, меньшее число рецидивов за 12 месяцев следует расценивать и лечить как отдельный эпизод ВВК (без курса профилактики рецидивов).

При РВВК следует исключить и минимизировать воздействие факторов риска (максимальная коррекция фоновой экстрагенитальной и генитальной патологии, оптимизация медикаментозного лечения) [407].

Наличие РВВК в подавляющем большинстве случаев не связано с резистентностью к антимикотическим препаратам. При РВВК целесообразно бактериологическое исследование для определения

¹ В России интравагинальные капсулы борной кислоты не зарегистрированы. Можно применять 20% раствор тетрабората натрия в глицерине.

вида возбудителя (*C. albicans* или *C. non-albicans*) и чувствительности к антимикотикам для выбора тактики лечения. При обнаружении *C. non-albicans* (10% случаев) целесообразно местное лечение полиеновыми антимикотическими средствами (см. лечение *C. non-albicans* ВВК) [6]. В случае рецидива показано вагинальное введение 600 мг *борной кислоты* в желатиновой капсуле один раз в день в течение 3 недель. Этот режим обеспечивает клинические и микологические показатели эрадикации примерно в 70% [410].

Профилактика рецидивов позволяет снизить их частоту, но не гарантирует полного исчезновения эпизодов ВВК в будущем. Это связано с отсутствием полного представления о патогенетических механизмах рецидивирования ВВК. Если не проводить поддерживающую терапию при РВВК, рецидив возникает у каждой 2-й женщины в течение первых 3 мес. Длительность поддерживающей терапии для профилактики рецидивов при РВВК составляет 6 мес. Если после отмены поддерживающей терапии имело(-и) место обострение(-я) заболевания не менее 4 раз в течение 12 месяцев, то лечение рецидива проводится как лечение отдельного эпизода; если обострение случалось более 4 раз за 12 месяцев, следует возобновить курс поддерживающей терапии [6].

Дерматит/экзема наружных половых органов может сопутствовать РВВК и требует дифференциальной диагностики как самостоятельного заболевания. При сухости необходимо использовать увлажняющие средства для наружных половых органов и специальные средства гигиены, например *глицеризиновую кислоту* в виде спрея.

C. albicans, *tropicalis*, *parapsilosis* при ВВК являются более чувствительными к азоловым антимикотикам; штаммы *C. krusei* резистентны к азолам; *C. glabrata* отличается дозозависимой чувствительностью; 30% штаммов резистентны к *флуконазолу*. В случае *C. non-albicans* ВВК оптимальное лечение на настоящий момент не разработано. Учитывая относительно низкую чувствительность или резистентность к азоловым антимикотикам этих видов, возможно применение полиеновых препаратов местно [6].

Женщины с сопутствующим иммунодефицитом, пациенты с плохо контролируемым диабетом или другими иммунодефицитными состояниями (например, ВИЧ), а также женщины, получающие иммуносупрессивную терапию (например, лечение кортикостероидами), могут не реагировать на краткосрочную терапию. Необходимо предпринять усилия для коррекции поддающихся из-

менению состояний, а также необходимо более продолжительное (т.е. 7–14 дней) традиционное лечение.

Лекарственная аллергия, непереносимость и побочные реакции

Лекарственные средства для вагинального применения обычно не вызывают системных побочных эффектов, хотя местно могут возникать жжение или раздражение. Пероральные азола иногда вызывают тошноту, боль в животе и головную боль. Терапия пероральными азолами редко ассоциировалась с аномальным повышением активности печеночных ферментов. Клинически важные взаимодействия могут возникать при пероральном применении азолов с другими препаратами [407].

Особые ситуации

Беременность

ВВК часто возникает во время беременности. Для беременных женщин рекомендуется местная терапия азолами, применяемая в течение 7 дней. Для лечения беременных не следует назначать пероральные препараты [411]. Даже однократная доза *флуконазола* 150 мг может быть связана с самопроизвольным абортom [411] и врожденными аномалиями плода [412, 413].

До 12 недель беременности и в период лактации при грудном вскармливании используется *натамицин* по 1 суппозиторию в течение 6 дней.

После 12 недель беременности (при оценке рисков и пользы) возможно интравагинальное применение *итраконазола*, *кетоназола*, *клотримазола*, *сертаконазола*, *тиоконазола*, *циклопирокса*, *эконазола*, а также некоторых комбинированных препаратов [411].

В одном исследовании изучалась эффективность использования комбинированного препарата в составе *тернидазол 200 мг + неомицин 100 мг + нистатин 100 000 МЕ + преднизолон 3 мг* у 130 беременных женщин с вагинитами различной этиологии, в том числе кандидозной, диагностированных в I, II, III триместрах беременности и перед родами в 37–40 недель. Была продемонстрирована эффективность и хорошая переносимость препарата. Правда, из этой статьи непонятно, назначали ли такое лечение в I триместре [413].

В других отечественных исследованиях также продемонстрировали высокую эффективность, безопасность и приемлемость такой комбинации у беременных женщин с ВВК [414]. Местное применение глюкокортикостероида в низкой дозе считается безопасным для использования во время беременности [414].

Рекомендованные варианты лечения ВВК у беременных

Миконазол 2% крем интравагинально 5,0 в день в течение 7 дней

или

клотримазол 2% крем интравагинально 5,0 в день в течение 7 дней

В нескольких зарубежных исследованиях, в том числе рандомизированных, показана эффективность применения комбинации нифурател-нистатин у беременных женщин с ВВК [415–417].

Альтернативные варианты лечения ВВК у беременных

Тернидазол 200 мг + неомицин 65 000 МЕ + нистатин 100 000 МЕ + преднизолон 3 мг интравагинально по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 10 дней

или

нифурател 500 мг + нистатин 200 000 МЕ интравагинально по 1 капсуле вагинальной 1 раз в сутки в течение 8 дней

или

эконазол 0,05 суппозитории вагинальные интравагинально по 1 суппозиторию 2 раза в сутки в течение 7 дней

или

натамицин 2% крем интравагинально по 5,0 в сутки в течение 7 дней

ВИЧ-инфицирование

Уровень вагинальной колонизации *Candida* среди женщин с ВИЧ-инфекцией выше, чем среди женщин без ВИЧ с аналогичными демографическими характеристиками и рискованным поведением, а уровень колонизации коррелирует с увеличением тяжести иммуносупрессии [418, 419]. Симптоматический ВВК также чаще встречается у женщин с ВИЧ-инфекцией и аналогичным образом коррелирует с тяжестью иммунодефицита. При системном назначении азолов ВИЧ-инфицированным женщинам важно учитывать более частое выявление *Candida non-albicans*.

ВВК связан с повышением сероконверсии ВИЧ у ВИЧ-негативных женщин, повышением цервикальных уровней ВИЧ у женщин с ВИЧ-инфекцией. У ВИЧ-позитивных пациенток

чаще наблюдается осложненный, в том числе рецидивирующий ВВК [420]. Лечение неосложненных и осложненных ВВК у женщин с ВИЧ-инфекцией не отличается от лечения женщин без ВИЧ. Более эффективна для долгосрочной профилактики, снижения колонизации *C. albicans* и лечения клинических проявлений ВВК терапия *флуконазолом* по 200 мг еженедельно. При неосложненном ВВК этот режим женщинам с ВИЧ-инфекцией не рекомендуется [421].

Обследование и лечение полового партнера

Отсутствуют данные о необходимости лечения сексуальных партнеров пациентов с осложненным ВВК [6]. Проведение скрининга, а также лечение партнера(-ов) мужского пола в отсутствие симптомов не требуется [422].

При наличии баланита/баланопостита рекомендуется применение партнером местных азоловых средств в виде крема или *флуконазола* 150 мг внутрь однократно.

Альтернативные способы профилактики рецидивов ВВК. Мероприятия по санации кишечного резервуара грибов *Candida spp.* для предотвращения рецидивов ВВК являются до сих пор недоказанными и, следовательно, малообоснованными мерами профилактики рецидивов ВВК [422]. Лечение целесообразно в случае избыточного роста грибов в кишечнике.

Рекомендации по профилактике рецидивов ВВК

Применение препаратов, содержащих лактобактерии

Многочисленными исследованиями было показано, что культивирование *C. albicans* в присутствии лактобактерий, в частности *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35*, снижает активность и размножение грибов. Назначение вагинальных пробиотических капсул, содержащих *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35*, **вторым этапом** — после интравагинального или перорального применения антимикотиков — в случаях ОВВК и РВВК снижает частоту рецидивов [423–426].

Недавними исследованиями отечественных ученых было продемонстрировано значительное снижение (в 7 раз!) частоты рецидивов ВВК у пациенток, получавших после противогрибковой терапии пробиотики, содержащие 10^9 КОЕ/мл *Lactobacillus casei rhamnosus-35* в виде вагинальных капсул курсом по 1 вагинальной капсуле 1 раз в день в течение 21 дня [427].

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании изучили возможность применения комбинации *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Lactobacillus acidophilus* La-14 при пероральном применении после стартовой терапии РВБК. Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследуемая смесь лактобацилл в сочетании с лактоферрином способны колонизировать влагалище при пероральном применении. Был сделан вывод, что пероральное применение *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Lactobacillus acidophilus* La-14 способствуют профилактике рецидивов ВБК и представляют собой безопасный и эффективный адъювантный подход к снижению симптомов РВБК [428].

Профилактика ВБК при назначении антибиотикотерапии

Первичная профилактика поверхностного кандидоза (в том числе ВБК) не рекомендована. Вторичная профилактика должна быть проведена женщинам с РВБК при риске рецидивов заболевания (например, прием антибиотиков, глюкокортикоидов) с 1-го дня антибиотикотерапии: флуконазол 150 мг 1 раз в неделю.

Контроль излеченности и наблюдение

Последующее наблюдение обычно не требуется. При исчезновении клинических симптомов заболевания микроскопическое или бактериологическое исследование не проводят. Инфекцию считают вылеченной, если у пациентки нет клинических проявлений [11, 429].

Пациенткам с рецидивирующим ВБК рекомендован гинекологический осмотр через 1 месяц после окончания лечения [13]. В случае рецидивирующих форм ВБК и ВБК, резистентных к стандартной терапии, необходима видовая идентификация, определение чувствительности к антифунгальным препаратам, исключение сопутствующих состояний и/или терапии, способствующей рецидиву ВБК.

COVID-19 увеличивает риск грибковых инфекций из-за его воздействия на иммунную систему, а также потому, что лечение COVID-19 (например, стероидами и другими лекарствами) может ослабить защитные силы организма [430]. Наиболее часто регистрируемые грибковые инфекции у пациентов с COVID-19 включают аспергиллез, инвазивный кандидоз и мукормикоз.

4.3. Аэробный/десквамативный (неспецифический) вагинит¹

Определение

Аэробный вагинит (АВ) — это воспалительное заболевание слизистой оболочки влагалища, возникающее при активации и воздействии на эпителиальные клетки условно-патогенных аэробных микроорганизмов. Термин «аэробный вагинит» является новым неклассифицированным понятием, впервые был предложен Donders G. [431] в 2002 г. для обозначения нарушения микробиоценоза во влагалище, сопровождающегося воспалением и отличным от специфического вагинита или БВ. Это заключение было сделано на основании клинических, бактериологических и иммунологических исследований.

Атрофический вагинит у кормящих женщин, вероятно, является вариантом АВ. Более тяжелые формы АВ и десквамативного воспалительного вагинита (ДВВ), вероятно, являются тем же состоянием, которое может поддерживать долгосрочные симптомы с периодическими обострениями и рецидивы после лечения [7].

Синонимы: аэробный кольпит, неспецифический вагинит, банальный вагинит.

Код по МКБ-10

Международная классификация болезней 10-го пересмотра не выделяет АВ в самостоятельное заболевание, поэтому статистически его относят к:

- № 73 Другие воспалительные болезни женских тазовых органов;
- № 73.9 Воспалительные заболевания женских тазовых органов неуточненные;
- № 76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы;
- № 76.0 Острый вагинит;
- № 76.1 Подострый и хронический вагинит;
- № 77* Изъязвление и воспаление вульвы и влагалища при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Код по МКБ-11

- GA00.4 Вульвовагинальные изъязвления и воспаления
- GA00.40 Вульвовагинальные изъязвления

¹ Рекомендации по ведению пациенток с АВ (2021) представлены на сайте www.iusti.org.

- GA00.4Y Другие уточненные вульвовагинальные изъязвления и воспаления
- GA00.4Z Вульвовагинальные изъязвления и воспаления неуточненные

Эпидемиология

Точная распространенность АВ не установлена. По данным разных авторов [42], частота встречаемости АВ колеблется в пределах 5–25%. В акушерско-гинекологической клинике города Пловдива (Болгария) АВ выявлен у 11,77% пациенток. Распространенность АВ среди беременных и небеременных женщин составила 13,08 и 4,34% соответственно. Самая высокая частота АВ находится в возрастной группе 21 год — 30 лет (32,3%) [432].

Этиология и патогенез

АВ — полимикробное заболевание с доминированием аэробной микробиоты: грамотрицательной из семейства *Enterobacteriaceae* (главным образом *Escherichia coli*), грамположительных кокков — стрептококков группы В (*Streptococcus agalactiae*), энтерококков и *Staphylococcus aureus* [7]. На микробиологическом уровне не наблюдается увеличение анаэробных микроорганизмов, но выражено значительное уменьшение лактобацилл. Патогенез АВ окончательно не установлен, но основные его звенья аналогичны патогенезу острого вагинита другой этиологии. Неизвестно, имеет ли АВ инфекционное происхождение или это изначально воспалительный процесс с последующим дисбактериозом. Смешанные инфекции (сочетание нескольких аэробных УПМ) являются частыми проявлениями АВ.

Пути передачи

У взрослых. АВ не относится к инфекциям, передаваемым половым путем, однако есть связь между возникновением заболевания и наличием большого числа половых партнеров, их частой сменой [432], различными способами сексуальных отношений (оральные, анальные контакты). Контактно-бытовое инфицирование (через предметы быта, туалетные сиденья, полотенца, постельные принадлежности, медицинский инструментарий, в бассейне и т.п.) маловероятно.

Факторы риска, ассоциированные с развитием АВ:

- характер половой жизни (частая смена половых партнеров, их большое количество);
- перенесенные генитальные инфекции (БВ, СТИ);

- частые влагалищные души, спринцевания;
- частое применение вагинальных тампонов;
- ятрогенные факторы: антибиотикотерапия, использование внутриматочных средств для контрацепции, вагинальных колец и пессариев, применение спермицидов.

Клиника АВ

Клинические признаки АВ

Жалобы (субъективные симптомы): обильные гнойные выделения из влагалища с гнилостным запахом и признаками атрофии влагалищного эпителия; дискомфорт в области интроитуса и влагалища; встречаются диспареуния, жжение, зуд, раздражение вульвы, эрозия шейки матки [433].

Объективные признаки: АВ проявляется обильными гноевидными жидкими, неприятно пахнущими выделениями желтого или светло-серого оттенка, сплошным слоем покрывающими стенки влагалища. Признаки воспаления слизистой оболочки влагалища — гиперемия и отек — ярко выражены. Считается, что десквамативный воспалительный вагинит — это тяжелое проявление АВ.

При измерении кислотности влагалищной жидкости с помощью индикаторных полосок Кольпо-тест рН показатель сдвигается в щелочную сторону > 6 , иногда доходя до 7,5.

Аминовый тест отрицательный. Неприятный запах гнилостного характера.

Осложнения АВ

Наличие АВ сопряжено с тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями в акушерско-гинекологической практике: воспалением тазовых органов, бесплодием, преждевременными родами и внутриутробными инфекциями. В некоторых случаях с АВ связана вульводиния.

В гинекологии АВ увеличивает риск ВИЧ и других СТИ; ассоциирован с инфекционными осложнениями после гистерэктомии и некоторых других гинекологических операций, абортов, возникновением ВЗОМТ, тазовых абсцессов при установке внутриматочных контрацептивов, перитонита, с неоплазиями шейки матки. У женщин с ВЗОМТ АВ-ассоциированная микробиота может попадать в эндометрий и маточные трубы. Возникновение эндометрита, ВЗОМТ, параметрита после инвазивных манипуляций и хирургических вмешательств (гистеросальпингография, биопсия эндометрия, введение внутриматочного контрацептива, выскабливание стенок

полости матки, гистерэктомия, кесарево сечение), а также повышенная восприимчивость к ИППП, в особенности ВИЧ и генитальному герпесу, могут ассоциироваться с АВ.

В акушерской практике АВ способствует развитию самопроизвольного аборта, внутриамниотической инфекции, преждевременному отхождению околоплодных вод, преждевременным родам, рождению маловесных детей, эндометриту и сепсису после кесарева сечения.

Диагностика АВ

Верификация диагноза АВ базируется на сопоставлении клинических симптомов и лабораторных признаков.

Критерии постановки диагноза

1. *Микроскопическое исследование* влагалищного отделяемого с оценкой микробиоценоза является наиболее информативным, достоверным и доступным методом диагностики АВ. Диагноз «аэробный вагинит» основан на микроскопических исследованиях нативной ВЖ при использовании фазово-контрастного микроскопа (увеличением от $\times 400$). Для диагностики АВ необходимо отмечать наличие/отсутствие следующих признаков:

- а) наличие выраженной воспалительной реакции: отношение лейкоцитов к эпителию > 10 лейкоцитов к 1 эпителиальной клетке в поле зрения (п.з.); характерны в мазках токсические лейкоциты (гранулоциты) и парабазальные эпителиальные клетки;
- б) уменьшение количества или исчезновение лактобацилл — грамположительных палочек различной длины и толщины;
- в) увеличение количества смешанной микробной (не лактобациллярной) микрофлоры, грамположительных кокков, коккобактерий, грамотрицательных палочек;
- г) наличие базальных/парабазальных клеток (при тяжелых формах АВ).

Для диагностики АВ возможно использование метода микроскопии по Дондерсу, который предлагает учитывать соотношение лактобациллярной и нелактобациллярной микробиоты, количество лейкоцитов и их соотношение с количеством эпителиальных клеток, фаголизосомальную активность лейкоцитов (токсичные лейкоциты выглядят округлыми и раздутыми, с фаголизосомами внутри), отношение количества парабазальных эпителиоцитов к количеству эпителиоцитов поверхностных и средних слоев. Суммирование

баллов по каждой позиции дает общий счет от 0 до 10. Число баллов < 3 рассматривается как отсутствие АВ, 3 или 4 — как легкая форма АВ, 5 или 6 — как умеренная форма АВ, > 6 — как тяжелая форма АВ (соответствует десквамативному воспалительному вагиниту).

2. **Культуральная диагностика.** Культуральный метод может применяться для выделения факультативных анаэробов и определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Влагалищные выделения для культурального исследования берут из заднего свода влагалища и в течение 1 ч передают в лабораторию, в которой производится посев на разные селективные среды (агар MacConkey для грамотрицательных бактерий, агар Сабуро для грибов *Candida*, кровяной агар как главная неселективная питательная среда). Выделенные микроорганизмы идентифицируют по биохимическим тестам. У большинства женщин с АВ выделяют аэробные бактерии (*S. agalactiae*, *S. aureus*, *E. coli*), но это еще не показатель наличия АВ. Культуральная диагностика может помочь в выборе терапии, поскольку позволяет установить чувствительность к антибиотикам.

3. **Молекулярная диагностика.** Активно развивается и хорошо коррелирует с результатами микроскопии при тяжелых и средне-тяжелых формах АВ [434]. Молекулярно-биологические методы, направленные на выявление специфических фрагментов ДНК микроорганизмов в диагностике АВ, могут применяться с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации. При постановке теста Фемофлор®16 заключение «выраженный аэробный дисбиоз» соответствует диагностике АВ. Большие перспективы для быстрой диагностики АВ появились с регистрацией нового теста ФЕМОФЛОР®II, благодаря которому возможно определение в биологических образцах вагинальной жидкости следующих аэробных УПМ, потенциальных возбудителей АВ: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterobacteriales spp.*, *Enterococcus*, *Haemophilus*.

Примеры формулировки диагноза

Аэробный вагинит (кольпит). Десквамативный вагинит (кольпит). Рецидивирующий аэробный/десквамативный вагинит (кольпит).

Терапия

Показания к лечению АВ

Все женщины с симптомами АВ при наличии лабораторно подтвержденного диагноза нуждаются в лечении.

Лечение не показано мужчинам, являющимся половыми партнерами женщин с АВ, в отсутствие у них симптомов.

Комментарий

Цель лечения — устранение симптомов заболевания и проявления инфекции, а также профилактика инфекционно-воспалительной патологии после гинекологических операций (манипуляций) и родов. Потенциальным преимуществом лечения АВ является снижение риска осложнений аборта, гистерэктомии, послеродового эндометрита, а также уменьшение риска развития СТИ, включая ВИЧ.

Лечение АВ

Терапевтический выбор при АВ предполагает применение антибиотиков широкого спектра действия, обладающих действием против большинства бактерий кишечного происхождения, бактерицидным эффектом и слабым или полным отсутствием влияния на нормальную вагинальную микробиоту. Также могут рассматриваться препараты с предполагаемым влиянием на анаэробную и аэробную, вагинальную и ректальную микробиоту. Предпочтительно применять влагалищную форму препаратов, чтобы гарантировать высокий уровень концентрации антибиотика локально и в достаточном временном интервале, максимально исключая системную спектральную поглотительную способность.

В 2009 г. Кира Е.Ф. и соавт. [435] опубликовали результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности применения двух комбинированных препаратов, содержащих *неомицин + полимиксин В + нистатин*, а также *тернидазол + неомицин + нистатин + преднизолон* для лечения АВ. Установлена одинаковая эффективность и безопасность двух сравниваемых препаратов при лечении аэробного вагинита ($p > 0,05$).

Из-за очень низкого воздействия на нормальную вагинальную микробиоту, в частности лактобациллы, *канамицин* или *хинолоны* [436] можно считать хорошим выбором для терапии АВ [437]. *Канамицин* по сравнению с *меклоциклином* (группа тетрациклинов, активных против грамположительных бактерий, включая лактобациллы) [438], значительно лучше способствовал восстановлению влагалищного гомеостаза, не снижал активность лактобациллярной микробиоты. Бактерицидная активность канамицина против *Enterobacteriaceae* при местном применении имеет более низкую МИК, следовательно, снижается риск появления устойчивых штам-

мов. Кроме того, канамицин показал хорошую активность против *Gardnerella vaginalis*, что позволяет предложить его для лечения вагинита, вызванного полимикробной аэробной/анаэробной микробиотой (АВ/БВ) [439].

Кроме того, последующая нормализация pH способствовала созданию неблагоприятных условий для микробного обсеменения влагалища УПМ, ассоциированной с АВ. Лактобациллы непосредственно снижают риск грибковых суперинфекций за счет подавления разрастаний грибов при АВ [440]. Этот факт позволяет предполагать улучшение результатов лечения АВ при использовании топических пробиотиков. Некоторые авторы [249, 250, 440] считают применение пробиотиков относительно новым многообещающим альтернативным подходом в лечении АВ, как это многократно было продемонстрировано при лечении БВ.

Sobel J. и соавт. [441] считают возможной комбинацию *клиндамицина* и стероидов (*гидрокортизон 300–500 мг*) интравагинально в течение 7–21 дней. При выраженной атрофии рекомендовано использовать эстрогены местно. Имеются данные о применении высоких доз нифуратела при лечении простого и смешанного аэробного вагинита [442].

Существует мнение о возможности лечения АВ 2% *кремом клиндамицина* интравагинально 7 дней [443].

Европейское общество IUSTI/WHO и ISSVD (2023) при АВ рекомендует использовать антибиотики *канамицин* или *моксифлоксацин* (2018) [7]. Для лечения АВ средней тяжести ISSVD (2023) предлагает также использовать *деквалиния хлорид*.

Учитывая полимикробный спектр возбудителей АВ, считаем целесообразным для его лечения использовать комбинированные препараты. Так, в публикации Кира Е.Ф. и соавт. (2010) представлены сведения о сравнительном РКИ лечения АВ комбинированными препаратами, содержащими в одном варианте *неомицин + полимиксин В + нистатин*, а в другом — *тернидазол + неомицин + нистатин + преднизолон*. Был сделан вывод, что оба препарата обладают одинаково высокой степенью эффективности и безопасности для лечения АВ у небеременных женщин репродуктивного возраста [435]. Еще одна публикация посвящена современному обзору российских и международных научных данных об использовании комбинации *неомицин + полимиксин В + нистатин* в клинической практике при лечении вагинитов различной этиологии [444].

Еще одна комбинация — *метронидазол + клорамфеникол + натамицин + гидрокортизон* — в исследовании отечественных ученых показала свою значимость при лечении в том числе АВ [394]. Ранее уже сообщалось об эффективном лечении АВ комбинацией *орнидазол + неомицин + эконазол + преднизолон* [393, 394].

Таким образом, в Российской Федерации имеется достаточно большой выбор комбинированных, в какой-то степени универсальных препаратов с широким антибактериальным, противогрибковым и противовоспалительным спектром действия. Все они обладают примерно одинаковой эффективностью и степенью безопасности. Говорить о преимуществах одного препарата перед другим не представляется возможным, так как сравнительных исследований с ними очень мало.

Для лечения АВ рекомендуется¹:

неомицин 35 000 МЕ + полимиксин В 35 000 МЕ + нистатин 100 000 МЕ интравагинально по 1 вагинальной капсуле 1 раз в сутки в течение 12 дней

или

тернидазол 0,2 + неомицин 65 000 МЕ + нистатин 100 000 МЕ + преднизолон 0,003 (вагинальные таблетки) интравагинально по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 10 дней

или

орнидазол 0,5 + неомицин 65 000 МЕ + эконазол 0,1 + преднизолон 0,003 (вагинальные таблетки) интравагинально по 1 таблетке 1 раз в сутки в течение 9 дней

или

метронидазол 0,5 + клорамфеникол 0,2 + натамицин 0,15 + гидрокортизон 0,015 (вагинальные таблетки) интравагинально по 1 вагинальной таблетке 1 раз в сутки в течение 10 дней

В качестве **альтернативных** вариантов лечения АВ могут быть использованы [443, 444]:

клиндамицин 2% крем 5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7–21 дня

¹ Последовательность препаратов представлена не по их приоритету, а по времени появления на российском фармацевтическом рынке — от первого к последнему.

или

комбинированное применение *клиндамицин 2% крем* 5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7–21 дня + *гидрокортисон 300–500 мг С2*

В случаях со значительным компонентом атрофии вагинального эпителия могут быть добавлены местные эстрогены.

При невозможности применения препаратов локального действия используют антибиотики — *клиндамицин*, *канамицин* или *моксифлоксацин* перорально или парентерально (редко).

В определенных ситуациях после лечения АВ/ДВ антибиотиками при нарушении нормобиоты возможно проведение второго этапа с целью ее восстановления. Для этого могут назначаться пробиотики, разрешенные к применению в РФ.

Лечение и профилактика рецидивов АВ

В современной научной литературе данные о хроническом рецидивирующем АВ немногочисленны. Следовательно, схемы рецидивов АВ еще не отработаны. Профилактикой рецидивов АВ является адекватное лечение этого заболевания при первичном возникновении. В случае рецидива АВ следует использовать препараты, ранее не применявшиеся для его лечения.

Беременность и лактация

Лечение рекомендуется проводить всем беременным женщинам с симптомами АВ. Лечение АВ у беременных женщин способствует уменьшению частоты преждевременного разрыва плодных оболочек, преждевременных родов, внутриамниотической инфекции, послеродового эндометрита.

Важно!

В России канамицин противопоказан при беременности!!!

Половой путь передачи и ведение половых партнеров

АВ не относится к заболеваниям, передающимся половым путем, хотя ассоциация этого заболевания с сексуальными контактами (особенно ректальными) очевидна. Проведение скрининга, а также лечение партнера(-ов) мужского пола в отсутствие симптомов не требуются.

Контроль излеченности и наблюдение

При устранении симптомов контроль излеченности следует провести через 14 дней — 1 мес. после окончания лечения. В отсутствие рецидивов наблюдение не рекомендовано.

Обучение женщин:

- предупреждать о необходимости обращения к врачу в случаях повторного появления симптомов;
- исключить из практики оральные и анальные половые контакты;
- рекомендовать прекратить спринцевания и принятие пенных ванн;
- рекомендовать использование гипоаллергенного мыла либо вообще не использовать мыло;
- рекомендовать исключить сексуальные контакты или использовать барьерную контрацепцию презервативом на период лечения;
- рекомендовать обследование на ИППП из-за большей подверженности этих пациенток инфицированию;
- предупреждать, что терапия АВ может провоцировать развитие/обострение ВВК.

Раздел 5

СМЕШАННЫЕ ВУЛЬВО-ВАГИНАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Необходимо отметить, что в ряде случаев может иметь место смешанная инфекция, когда наряду с аэробной микробиотой, свойственной АВ, присутствуют анаэробные бактерии, присущие БВ. Нужно также иметь в виду, что возможны любые сочетания инфекций, вызывающих вульвовагинальные симптомы — АВ, БВ, трихомоноза, ВВК, а также цервицита.

Понятие «смешанные вагиниты» на сегодняшний день не имеет четкого определения и трактования. Одни авторы понимают под ним сочетание в одном инфекционно-воспалительном процессе многих возбудителей, например обнаружение конкретных патогенов — гонококков, хламидий, трихомонад, а также УПМ. С другой точки зрения смешанные вагиниты — это одновременное проявление нескольких нозологических форм: например, ВВК + НВ + БВ. Последнее мнение не укладывается в патогенез вагинальных инфекций, так как вагинит — это воспалительный процесс слизистой оболочки влагалища со всей характерной симптоматикой (*dolor, rubor, calor, tumor, functio laesa*). А вагиноз — это дисбактериоз без признаков воспаления, характеризующийся только нарушением микробного равновесия. Поэтому трудно с клинической точки зрения объяснить, как может сочетаться ВВК в острой фазе и БВ. При ВВК также изменяется вагинальный баланс микроорганизмов. Но если есть воспалительный процесс, то, несомненно, это в первую очередь вагинит. То же самое можно сказать и о НВ. Тем

не менее все эти взаимосочетания диагнозов будут сопровождаться полимикробными сообществами. Это и есть смешанные инфекции, диагностика которых строится на общих принципах, описанных в разделе 2.

Определяя тактику лечения полимикробных инфекций, следует ориентироваться на выделенные возбудители. При обнаружении хотя бы одного патогенного микроорганизма, передаваемого половым путем (см. Раздел 3), тактика лечения строится на основе утвержденных клинических рекомендаций Минздрава России по ИППП.

В случаях диагностики НТИ лечение определяется установленными диагнозами, описанными в Разделе 4. При этом приоритетными препаратами являются комбинированные лекарственные средства для вагинального применения.

В международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом сравнительном исследовании PRISM, проведенном во Франции, Чехии, Сербии и Словакии в 2019 г., комбинация *неомицин + полимиксин В + нистатин* продемонстрировала высокую клиническую эффективность (87,7%) при лечении смешанного вагинита [447].

В недавно опубликованном хорошо спланированном и выполненном исследовании в Кот-д'Ивуар была показана высокая эффективность и безопасность применения комбинированного препарата *тернидазол 200 мг + неомицин 65 000 МЕ + нистатин 100 000 МЕ + преднизолон 3 мг* при лечении смешанных вагинитов [448]. В некоторых более ранних исследованиях показано быстрое исчезновение признаков вульвовагинального воспалительного синдрома и выздоровление при применении указанного выше комплексного антибактериального препарата с противовоспалительным компонентом [449–452] (УУР — А; УДД — 3). В многочисленных исследованиях, в том числе рандомизированных, описан успешный опыт применения комбинации *нифуразел-нистатин* при смешанных вагинальных инфекциях, в том числе у беременных [225, 226, 335, 402].

Комбинированные препараты *орнидазол 500 мг + неомицин 65 000 ЕД + эконазол 100 мг + преднизолон 3 мг, метронидазол 500 мг + хлорамфеникол 200 мг + натамицин 150 мг + гидрокортизон 15 мг* и другие обладают широким спектром действия как против патобиоты аэробного и/или анаэробного спектра, так и против

УПМ — большинства возбудителей вагинитов/вагинозов. За счет комбинации антибактериальных препаратов разных групп достигается максимальный синергетический эффект в отношении большинства бактерий и грибов. Это предупреждает развитие резистентности. Комбинированные препараты проявляют высокую эффективность как против вагинитов различной этиологии, так и против вагинозов. Также они могут применяться для профилактики инфекционных осложнений после гинекологических операций и других инвазивных вмешательств, перед родами.

Недавними исследованиями была доказана высокая эффективность и безопасность применения энзимотерапии в качестве адъювантной терапии БВ. В частности, в одной публикации было убедительно доказано, что лечение вульвовагинитов *клиндамицином* в виде 2% вагинального крема по 100 мг 1 раз в день на ночь в течение 7 дней с параллельным применением комплексного препарата, содержащего композицию энзимов (ферментов), — *панкреатин* + *папаин* + *рутозида тригидрат* + *бромелаин* + *трипсин* + *липаза* + *амилаза* + *химотрипсин* — в качестве вспомогательного лечения по 5 таблеток перорально 3 раза в день в течение первых 7 дней и далее по 3 таблетки 3 раза в день еще в течение 21 дня (общий курс 28 дней) позволило значительно улучшить результаты лечения по сравнению с контрольной группой (где использовался только *клиндамицин*) [453]. Так, в исследуемой группе по сравнению с контрольной не было ни одного случая рецидива по всем изученным параметрам, включая отсутствие лейкоцитов при микроскопии вагинальных мазков в отдаленном периоде, отмечены достоверно более низкий индекс воспаления, значительное восстановление микробиоты. В другом исследовании было показано, что одновременное применение комбинированных антибактериальных и противовоспалительных вагинальных таблеток совместно с энзимотерапией значительно улучшало результаты лечения БВ и ВБК [454]. В исследовании Шалепо К.В. и соавт. (2024) было убедительно доказано, что применение вышеназванного комплексного ферментного препарата оказывает эффективное разрушающее действие на биопленки, образованные разными микроорганизмами, в том числе *Gardnerella vaginalis*, которые являются частыми возбудителями бактериального вагиноза, а также стафилококками и энтерококками — возбудителями аэробного (неспецифического вагинита) [455].

Еще одно важное заключение получено в результате изучения влияния комплексного ферментного препарата на формирование биопленок УПМ. Культивирование штаммов *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Enterobacter aerogenes* в присутствии комплексного ферментного препарата достоверно снижает их способность к пленкообразованию, что может быть использовано для профилактики биопленкообразования и при эрадикации штаммов УПМ, вызывающих инфекционно-воспалительные процессы слизистых оболочек нестерильных в норме локусов человеческого организма. Совместное использование комплексной энзимотерапии с антибактериальной терапией оказывает как непосредственный потенцирующий эффект антибактериальных препаратов, так и опосредованное воздействие, повышающее клиническую эффективность от антибактериальной терапии за счет снижения пленкообразующей способности [456].

Кроме того, имеются сообщения об эффективности лечения хронических эндометрита, сальпингоофорита у женщин и бактериального простатита у мужчин с применением комплексной энзимотерапии [457–459].

Дополнительные исследования должны учитывать возможность изменений на втором этапе использования энзимотерапии для снижения доз антибиотиков, возможно, вместо аллогенных лактобацилл кишечного происхождения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клинико-методическое руководство является итогом работы большого числа научных работников, врачей, организаторов здравоохранения. Оно основано на опыте в первую очередь отечественных ученых и зарубежных коллег. В сжатой форме представлены современные взгляды на диагностику и лечение вагинитов/вагинозов. Этот документ призван служить ориентиром в потоке информации по проблемам заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из влагалища. Безусловно, личный опыт врача имеет очень большое значение при принятии решения в отношении конкретного больного, однако это решение не должно противоречить накопленному российскому и международному опыту, отраженному в настоящем руководстве.

Вниманию врачей! Междисциплинарный экспертный совет РОАГ, РАГИН, АММ, ЮСТИ РУ по разработке «Клинико-методического руководства по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин» просит всех коллег сообщать в группу фармаконадзора экспертов (e-mail: ragin-info@mail.ru; profkira33@gmail.com, проф. Е.Ф. Кира) о всех возможных реакциях на препараты, включенные в настоящие Рекомендации, которые, по их мнению, укладываются в понятия «нежелательные реакции» или «серьезные нежелательные явления» (побочные реакции), связанные с назначением конкретного препарата.

Благодарим за предоставление информации.

Приложение 1

МИКРОСКОПИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ БИОТОПОВ

В 1995 г. Е.Ф. Кира была предложена классификация микроскопических характеристик 4 типов вагинального биотопа [9]. Данная классификация была разработана с учетом достижений медицинской микробиологии и отражает современный уровень знаний. Она сочетает микробиологическую интерпретацию влагалищного мазка, характеристику клинической картины и соответствующую конкретную нозологическую форму, а потому является определяющим заключением к принятию врачом решения о необходимости лечения. Эта систематика вагинальных мазков заменила классификации Neugebauer A. (1910) о 4 степенях чистоты влагалища и Jirgenc O. и соавт. (1948) о 6 картинах влагалищного микробиоценоза, которые в настоящее время малоинформативны и имеют лишь историческое значение. При обнаружении возбудителей «специфических» инфекций (гонококков, хламидий, трихомонад, *Mycoplasma genitalium*), а также псевдогрибов и бластоспор, характерных для грибковой инфекции, устанавливается соответствующий этиологический диагноз. При отсутствии в мазках указанных выше патобионтов и наличии полимикробной картины с признаками воспаления такие вагиниты считают «неспецифическими».

В 2025 г. внесены дополнения в данную классификацию (табл. П1).

Таблица П1

Микроскопическая характеристика микробиоценоза влагалища
(по Кира Е.Ф., 1995)

Состояние микробиоты (тип мазка)	Характеристика признаков	Нозологическая форма
1. Нормоценоз (нормобиота)	Доминирование морфотипов лактобацилл, отсутствие грамотрицательной микробиоты, бластоспор, псевдогифов, лейкоцитов и небольшое количество эпителиальных клеток, соответствующих фазе менструального цикла. Соотношение ПМЯЛ:ЭК < 5:1; фагоцитоз, цитолиз ЭК, КК не обнаружены	Типичное состояние нормального биотопа влагалища
2. Промежуточный тип	Умеренное или сниженное количество морфотипов лактобацилл, наличие грамположительных кокков, грамотрицательных палочек в умеренном количестве. Обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, ЭК. Соотношение ПМЯЛ:ЭК < 5:1; фагоцитоз, цитолиз ЭК, КК не обнаружены	Часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями
3. Дисбиоз влагалища	Незначительное количество или полное отсутствие морфотипов лактобацилл. Обильная полиморфная грамотрицательная и грамположительная палочковая и кокковая микробиота, наличие «ключевых клеток». Количество лейкоцитов варьиabelно, отсутствие или незавершенность фагоцитоза. Полимикробная картина мазка	Бактериальный вагиноз
4. Вагинит (воспалительный тип мазка)	Большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, выраженный фагоцитоз. Соотношение ПМЯЛ:ЭК > 5:1; фагоцитоз, цитолиз ЭК, КК обнаружены	Различные варианты воспалительного процесса во влагалище — вагиниты
	При обнаружении:	
	полиморфной аэробной микробиоты	• неспецифический (аэробный) вагинит
	гонококков	• гонорея
	хламидий	• хламидийная инфекция
	<i>M. genitalium</i>	• микоплазменная инфекция, вызванная <i>M. genitalium</i>
	трихомонад	• трихомоноз
	псевдомицелия, бластоспор	• микотический вагинит (ВВК)
	полиморфная микробиота УПМ	• смешанный вагинит

Приложение 2

РЕКОМЕНДУЕМЫЙ БЛАНК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МИКРОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Микроскопическое исследование отделяемого мочеполовых органов

« _____ » _____ 20 ____ г.

Идентификатор
пациента

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

A12.20.001 Микроскопическое исследование влагалищных мазков

Отделяемое слизистой оболочки влагалища (19)			
Критерии оценки		Результат	Референсные значения
Локальное воспаление	Соотношение полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и эпителиальных влекот (ЭК)	☐ ПМЯЛ < ЭК ☐ ПМЯЛ > ЭК ПМЯЛ : ЭК равно ____:1	< 5:1
	Фагоцитоз	☐ обнаружен ☐ не обнаружен	не обнаружен
Эритроциты		☐ обнаружены ☐ не обнаружены	не обнаружены
Эпителиальные клетки: поверхностные и промежуточные парабазальные и базальные		☐ обнаружены ☐ не обнаружены ☐ обнаружены ☐ не обнаружены	*
Цитоллиз ЭК		☐ умеренный ☐ не обнаружен ☐ выраженный	не обнаружен или умеренный
Морфотипы лактобацилл и других микроорганизмов		☐ только лактобациллы ☐ лактобациллы преобладают ☐ лактобациллы в меньшинстве ☐ преобладают другие морфотипы ☐ грамположительные кокки ☐ бифидобактерии	*

	☐ Гр+/-коккобациллы ☐ колиформные палочки ☐ микроорганизмов нет	
Количество микроорганизмов	☐ большое ☐ умеренное ☐ небольшое	
Ключевые клетки	☐ обнаружены ☐ не обнаружены	не обнаружены
Дрожжевые грибы: дрожжевые клетки псевдомицелий	☐ обнаружены ☐ не обнаружены ☐ обнаружен ☐ не обнаружен	не обнаружены
Трихомонады	☐ обнаружены ☐ не обнаружены	не обнаружены
Шифра НМУ нет Отделяемое слизи оболочки цервикального канала (168)		
Лейкоциты (ПМЯЛ)	☐ < 10 ☐ 10–20 ☐ > 20	< 30 в п/зр
Гр(-) диплококки, расположенные внутри- и внеклеточно, морфологи- чески сходные с гонококками	☐ обнаружены ☐ не обнаружены	не обнаружены
Контроль взятия	Клетки цилиндрического эпителия	☐ обнаружены ☐ не обнаружены
	Слизь	☐ обнаружена ☐ не обнаружена
	Клетки плоского эпителия (вагины)	☐ обнаружены ☐ не обнаружены
A12.28.015 Микроскопическое исследование отделяемого уретры Отделяемое слизи оболочки уретры (27)		
Лейкоциты (ПМЯЛ)	☐ <10 ☐ >10	менее 10 в п/зр
Гр(-) диплококки, расположенные внутри- и внеклеточно, морфологи- чески сходные с гонококками	☐ обнаружены ☐ не обнаружены	не обнаружены

Примечание: * — референсные значения зависят от физиологического состояния и возраста.

дата выдачи анализа

исследование выполнил

Приложение 3

Таблица ПЗ

Комбинированные препараты, зарегистрированные в РФ

2-компонентные	Состав, г	3-компонентные	Состав, г	4-компонентные	Состав, г
Клинда-цин Б пролонг	Клиндамицин фосфат 2,0 Бутоконазол нитрат 2,0	Поли-жинакс	Неомицин 35 000 МЕ Полимиксин В 35 000 Нистатин 100 000 ЕД	Тержинан	Тернидазол 0,2 Неомицин 65 000 ЕД Нистатин 100 000 МЕ Преднизолон 0,003
Нео-Пенотран	Метронидазол 0,5 Миконазол 0,1	Нео-Пенотран форте Л	Метронидазол 0,75 Миконазол 0,2 Лидокаин 0,1	Эльжина	Орнидазол 0,5 Неомицин 65 000 ЕД Эконазол 0,1 Преднизолон 0,003
Нео-Пенотран форте	Метронидазол 0,75 Миконазол 0,2	Цитеал	Хлоргексидин 0,1 Гексамидин 0,1 Хлорокрезол 0,3	Таржи-форт	Метронидазол 0,5 Хлорамфеникол 0,2 Натамицин 0,15 Гидрокортизон 0,015
Макмирор комплекс	Нифурател 0,5 Нистатин 200 000 ЕД	Гиналгин	Метронидазол 0,25 Хлорхинальдол 0,1 Лимонная к-та 0,02	Гитерна	Метронидазол 0,5 Неомицин 65 000 МЕ Нистатин 100 000 МЕ Преднизолон 0,003
Метро-микон-Нео	Метронидазол 0,5 Миконазол 0,1				
Гайно-макс	Тинидазол 0,15 Тиоконазол 0,1				

Приложение 4

Таблица П4

Список препаратов, включенных в рекомендованные или альтернативные схемы лечения

МНН	Коммерческое название препарата
тернидазол 200 мг + неомицин 65 000 МЕ + нистатин 100 000 МЕ + преднизолон 3 мг (вагинальные таблетки)	Тержинан
орнидазол 500 мг + неомицин 65 000 МЕ + эконазол 100 мг + преднизолон 3 мг (вагинальные таблетки)	Эльжина
метронидазол 500 мг + миконазол 100 мг (суппозитории вагинальные)	Метромикон-Нео
метронидазол 500 мг + хлорамфеникол 200 мг + натамицин 150 мг + гидрокортизон 15 мг	Таржифорт
клиндамицина фосфат 2,0 + бутаконазола нитрат 2,0 вагинальный крем	Клиндацин Б пролонг
Деквалиния хлорид 10 мг (вагинальные таблетки)	Фемидель
нифурател 500 мг + нистатин 200 000 МЕ (капсулы вагинальные)	Макмирор комплекс
неомицин 35 000 МЕ + полимиксин В 35 000 МЕ + нистатин 100 000 МЕ	Полижинакс
<i>Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini Lcr-35</i> (капсулы вагинальные 1 × 10 ⁸ КОЕ)	Лактожиналь
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (суппозитории вагинальные 10 ⁷ КОЕ)	Ацилакт
Лактобактерии ацидофильные живые <i>Lactobacillus acidophilus</i> (капсулы вагинальные 10 ⁸ КОЕ)	Лактонорм
Лактобактерии рамнозус лиофилизированные (капсулы вагинальные 10 ⁸ КОЕ)	Биоселак
фентиконазол 600 мг или 1000 мг капсулы вагинальные	Ломексин
фентиконазол крем 2% 0,005 вагинальный	Ломексин
молочная кислота 100 мг суппозитории вагинальные	
клотримазол 2% крем вагинальный	
миконазол 2% крем вагинальный	
натамицин 100 мг вагинальные суппозитории	Примафунгин
натамицин 2% крем вагинальный	
флуконазол 150 мг капсулы для приема внутрь	
нистатин 100 000 ЕД вагинальные суппозитории	
эконазол 0,05 суппозитории вагинальные	
клиндамицин 2% крем вагинальный	

Приложение 5

Таблица П5

**Список перспективных препаратов, ИМН и БАД,
описанных в текстовых модулях**

МНН	Коммерческое название препарата
глицирризиновая кислота активированная	Эпиген Интим спрей
панкреатин + папаин + рутозида тригидрат + бромелаин + + трипсин + липаза + амилаза + химотрипсин	Вобэнзим
бовгиалуронидазы азоксимера 3000 ME	Лонгидаза
<i>Lactobacillus acidophilus La-14</i> (не менее $2,0 \times 10^9$ КОЕ) + + <i>Lactobacillus rhamnosus HN001</i> (не менее $0,5 \times 10^9$ КОЕ)	Дуожиналь
<i>L. crispatus</i>	Криспанорм, Криспафлор

ЛИТЕРАТУРА¹

1. *Яхонтов Д.А., Ефимова А.В.* (ред.). Введение в доказательную медицину. Учебное пособие. Издание 2-е, доп. — Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ, 2007. — 250 с.
2. *Хенеган К., Баденоч Д.* Доказательная медицина. Карманный справочник / Пер. с англ.; под ред. В.И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 144 с.
3. Рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Всероссийское научное общество кардиологов. — М., 2009. — 56 с.
4. Международная классификация болезней X пересмотра. Электронная версия. Интернет-ресурсы: www.mkb10.ru или <http://mkb-10.com>.
5. Международная классификация болезней, XI пересмотр ВОЗ. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS) 2018 version [<https://icd.who.int/browse11/1-> (The code structure for the ICD-11 MMS is stable. The classification will be updated yearly. Initially we are expecting more changes in the Extension Codes chapter. There will be improvements on the user guidance)].
6. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2021 [Internet]. — Atlanta GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2021. URL: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/default.htm>

¹ В порядке упоминания в тексте.

7. *Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S.* 2023 update to 2018 European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int. J. STD AIDS*. 2023 Sep;34(10):745. doi: 10.1177/09564624231179277. Epub 2023 Jun 6. PMID: 37279873.
8. Canadian Guidelines on sexually transmitted infections. 2016;410; URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca>.
9. *Купа Е.Ф.* Бактериальный вагиноз. 2-е изд., испр. и доп. — М.: МИА, 2012. — 472 с.
10. *Кауфман Р., Фаро С., Браун Д.* Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища / Пер. с англ. — М., БИНОМ, 2009. — 544 с.
11. Гинекология: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд. — М., ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 1008 с.
12. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с.
13. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Клинические рекомендации. — М.: РОАГ, 2019. — 56 с.
14. *Levin R.J.* VIP, vagina, clitoral and periurethral glans an update on human female genital arousal // *Exp. Clin. Endocrinol*. 1991.98.2:61–69.
15. *Wagner G., Levin R.J.* Electrolytes in vaginal fluid during the menstrual cycle of coitally active and inactive woman // *J. Reprod. Fertil*. 1980.60.1:17–27.
16. *Mende H.E., Spitzbart H., Sieke V., Vogel C.*: Sodium, potassium, magnesium and calcium in vaginal content // *Zentralbl. Gynecol*. 1990.112.18:1175–1180.
17. *Hocini H., Barra A., Belec L., Ischaki S., Preud'homme J.L., Pillot J., Bouvet J.P.* Systemic and secretory humoral immunity in the normal human vaginal tract // *Scand-J-Immunol*. 1995.42.2:269–274.
18. *D'Cruz O.J., Zhu Z., Yiv S.H. et al.* WHI-05, a novel bromo-methoxy substituted phenyl phosphate derivative of zidovudine, is a dual-action spermicide with potent anti-HIV activity // *Contraception*. 1999.59.5:319–331.
19. *Осипов Г.А.* Хромато-масс-спектрометрическое исследование микроорганизмов и их сообществ. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1995. — 62 с.

20. Schoonmaker J.N., Lunt B.D., Lawellin D.W. et al. A new Proline aminopeptidase assay for diagnosis of bacterial vaginosis// Amer. J. Obstet. Gynecol. 1991.165.3:737–742.
21. Briselden A.M., Moncla B.J., Stevens C.E., Hillier S.L. Sialidases (neuraminidases) in bacterial vaginosis and bacterial vaginosis-associated microflora // J. Clin. Microbiol. 1992.30.3:663–666.
22. McGregor J.A. French J.I., Jones W., Milligan K., McKinney P.J., Patterson E., Parker R. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream// Am. J. Obstet. Gynecol. 1994.170.4:1048–1059.
23. Scillato M., Spitale A., Mongelli G., Privitera G.F., Mangano K., Cianci A. et al. Antimicrobial properties of lactobacillus cell-free supernatants against multidrug-resistant urogenital pathogens // Microbiol-ogyopen 2021;10(2),e1173. doi: 10.1002/mbo3.1173.
24. Kwok L., Stapleton A.E., Stamm W.E., Hillier S.L., Wobbe C.L., Gupta K. Adherence of lactobacillus crispatus to vaginal epithelial cells from women with or without a history of recurrent urinary tract infection // J. Urol. 2006;176(5):2050–2054. doi: 10.1016/j.juro.2006.07.014.
25. Pagan L., Ederveen R.A.M., Huisman B.W., Schoones J.W., Zwiittink R.D., Schuren F.H.J., Rissmann R., Piek J.M.J., van Poelgeest M.I.E. The Human Vulvar Microbiome: A Systematic Review // Microorganisms. 2021 Dec 12;9(12):2568. doi: 10.3390/microorganisms9122568. PMID: 34946169; PMCID: PMC8705571.
26. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G.M., Koenig S.S., McCulle S.L. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // Proc. Natl. Acad. Sci. United States America 2011;108 Suppl 1 (Suppl 1):4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
27. Ma B., Forney L.J., Ravel J. Vaginal microbiome: rethinking health and disease // Annu Rev Microbiol. 2012;66:371–389. doi:10.1146/annurev-micro-092611-150157.
28. Martínez A., Cazorla E., Cánovas et al. Study of the Vaginal Microbiota in Healthy Women of Reproductive Age // Microorganisms, 2021;9(5),1069.
29. Shen J., Sun H., Chu J., Gong X., Liu X. Cervicovaginal microbiota: a promising direction for prevention and treatment in cervical cancer // Infectious agents and cancer, 2024;19(1),13.
30. Dong M., Dong Y., Bai J., Li H., Ma X., Li B., Wang C., Li H., Qi W., Wang Y., Fan A., Han C., Xue F. Interactions between microbiota and

- cervical epithelial, immune, and mucus barrier // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023;13:1124591. doi: 10.3389/fcimb.2023.1124591.
31. *France M.T., Ma B., Gajer P., Brown S., Humphrys M.S., Holm J.B. et al.* VALENCIA: A nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition // *Microbiome* 2020;8(1),166. doi: 10.1186/s40168-020-00934-6.
 32. *Anahitar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E. et al.* Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract // *Immunity* 2015;42 (5):965–976. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019
 33. *Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Lan Z. et al.* The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases // *Nat. Commun.* 2017;8(1),875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0.
 34. *Zhang Z., Li T., Zhang D., Zong X., Bai H., Bi H. et al.* Distinction between vaginal and cervical microbiota in high-risk human papilloma virus-infected women in China // *BMC Microbiol.* 2021;21 (1), 90. doi: 10.1186/s12866-021-02152-y.
 35. *Wang R., Zhou G., Wu L., Huang X., Li Y., Luo B. et al.* The microbial composition of lower genital tract may affect the outcome of fertilizationembryo transfer // *Front. Microbiol.* 2021;12 (undefined). doi: 10.3389/fmicb.2021.729744.
 36. *Krog M.C., Hugerth L.W., Fransson E., Bashir Z. et al.* The healthy female microbiome across body sites: Effect of hormonal contraceptives and the menstrual cycle // *Hum. Reprod.* 2022;37(7):1525–1543. doi: 10.1093/humrep/deac094.
 37. *Song S.D., Acharya K.D., Zhu J.E., Deveney C.M. et al.* Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet, and exercise // *mSphere* 2020;5(4),e00593–20. doi: 10.1128/mSphere.00593-20.
 38. *Gajer P., Brotman R.M., Bai G., Sakamoto J., Schütte U.M., Zhong X. et al.* Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci. Trans. Med.* 2012;4(132),132ra52. doi: 10.1126/scitranslmed.3003605.
 39. *Jie Z., Chen C., Hao L., Li F., Song L., Zhang X. et al.* Life history recorded in the vagino-cervical microbiome along with multi-omics // *Genomics Proteomics Bioinf.* 2021;20 (2);304–321. doi: 10.1016/j.gpb.2021.01.005.
 40. *Oerlemans E., Ahannach S., Wittouck S., Dehay E., De Boeck I., Ballet N. et al.* (). Impacts of menstruation, community type, and

- an oral yeast probiotic on the vaginal microbiome // *mSphere* 2022;7(5),e0023922. doi: 10.1128/msphere.00239–22.
41. *Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. et al.* Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2002;109:34.
 42. *Donders G.G.* Definition and classification of abnormal vaginal flora // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2007;21:355.
 43. *Kreisel K.M., Spicknall I.H., Gargano J.W. et al.* Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2018 // *Sex Transm. Dis.* 2021;48:208–14. PMID:33492089. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001355>.
 44. *LeFevre M.L.* US Preventive Services Task Force. Screening for chlamydia and gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann. Intern. Med.* 2014;161:902–910. PMID:25243785. <https://doi.org/10.7326/M14-1981>.
 45. Гонококковая инфекция. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2024. Интернет-ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/218_2#doc_a1
 46. Xpert CT/NG — IVD, Decision Summary. Интернет-ресурс: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K121710.pdf
 47. *Schachter J., Moncada J., Liska S., Shayevich C., Klausner J.D.* Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men // *Sex Transm. Dis.* 2008;35:637–642. PMID:18520976. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31817bdd7e>.
 48. *Mimiaga M.J., Mayer K.H., Reisner S.L. et al.* Asymptomatic gonorrhea and chlamydial infections detected by nucleic acid amplification tests among Boston area men who have sex with men // *Sex Transm. Dis.* 2008;35:495–498. PMID:18354345. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31816471ae>.
 49. *Bachmann L.H., Johnson R.E., Cheng H., Markowitz L.E., Papp J.R., Hook E.W.* 3rd. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* oropharyngeal infections // *J. Clin. Microbiol.* 2009;47:902–907. PMID:19193848. <https://doi.org/10.1128/JCM.01581-08>.
 50. *Bachmann L.H., Johnson R.E., Cheng H. et al.* Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* rectal infections // *J. Clin. Microbiol.* 2010;48:1827–32. PMID:20335410. <https://doi.org/10.1128/JCM.02398-09>.

51. *Hook E.W. 3rd, Kirkcaldy R.D.* A brief history of evolving diagnostics and therapy for gonorrhea: lessons learned // *Clin. Infect. Dis.* 2018;67: 1294–1299. PMID:29659749. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy271>.
52. *Unemo M., Shafer W.M.* Future treatment of gonorrhea—novel emerging drugs are essential and in progress? // *Expert Opin. Emerg. Drugs* 2015;20:357–360. PMID:25907334. <https://doi.org/10.1517/14728214.2015.1039981>.
53. *Sánchez-Busó L., Golparian D., Corander J. et al.* The impact of antimicrobials on gonococcal evolution // *Nat. Microbiol.* 2019;4:1941–1950. PMID:31358980. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0501-y>.
54. *Schwarcz S.K., Zenilman J.M., Schnell D. et al.* National surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. The Gonococcal Isolate Surveillance Project // *JAMA* 1990;264:1413–1417. PMID:2144026. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450110059027>.
55. CDC. Update to CDC’s sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:332–336.
56. Урогенитальный трихомониаз. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2024. Интернет-ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/241_3
57. *Danesh I.S., Stephen J.M., Gorbach J.* Neonatal *Trichomonas vaginalis* infection // *J. Emerg. Med.* 1995;13(1):51–54.
58. *Birnbaumer DM, Anderegg C.* Sexually transmitted diseases. In: Marx J.A. et al, eds. *Rosen’s Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice*. 7th ed. — Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier; 2009: chap 96.
59. *Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, et al.* Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984;150:965–972. PMID:6391179. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(84\)90392-2](https://doi.org/10.1016/0002-9378(84)90392-2).
60. Савичева А.М., Будиловская О.В., Крысанова А.А. и др. Влияние способа введения препаратов на успех терапии вагинальных инфекций // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак* — 2024 №4[107] — с. 31–34.
61. *Cotch M.F., Pastorek J.G. 2nd, Nugent R.P. et al.* The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery // *Sex. Transm. Dis.* 1997; 24:353–360. PMID:9243743. <https://doi.org/10.1097/00007435-199707000-00008>.

62. Moodley P., Wilkinson D., Connolly C., Moodley J., Sturm A.W. *Trichomonas vaginalis* is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus // Clin. Infect. Dis. 2002;34:519–522. PMID:11797180. <https://doi.org/10.1086/338399>.
63. Soper D. Trichomoniasis: under control or undercontrolled? // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004;190(1):281–290.
64. Yang S, Zhao W, Wang H, Wang Y, Li J, Wu X. *Trichomonas vaginalis* infection-associated risk of cervical cancer: a meta-analysis // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018;228:166–173. PMID:29980111. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.06.031>
65. Silver B.J., Guy R.J., Kaldor J.M., Jamil M.S., Rumbold A.R. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis // Sex. Transm. Dis. 2014;41:369–376. PMID:24825333. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000134>
66. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — М.: Деловой экспресс, 2012. — 112 с.
67. Schwebke J.R., Burgess D. Trichomoniasis // Clin. Microbiol. Rev. 2004;17(4):794–803. — Sobel J.D., Nyirjesy P., Brown W. Tinidazole therapy for Metronidazole resistant vaginal trichomoniasis// Clin. Infect. Dis. 2001;33:1341–1346.
68. Cu-Uvin S., Ko H., Jamieson D.J. et al. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Prevalence, incidence, and persistence or recurrence of trichomoniasis among human immunodeficiency virus (HIV)-positive women and among HIV-negative women at high risk for HIV infection // Clin. Infect. Dis. 2002;34:1406–1411. PMID:11981738. <https://doi.org/10.1086/340264>
69. Гомберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2010.2:28–31.
70. Najafi A., Chaechi Nosrati M.R., Ghasemi E. et al. Is there association between *Trichomonas vaginalis* infection and prostate cancer risk? A systematic review and meta-analysis // Microb Pathog 2019;137:103752 PMID:31539586. <https://doi.org/10.1016/j.mic-path.2019.103752>.
71. Peterman T.A., Tian L.H., Metcalf C.A. et al. RESPECT-2 Study Group. High incidence of new sexually transmitted infections in the

- year following a sexually transmitted infection: a case for rescreening // *Ann. Intern. Med.* 2006;145:564–572. PMID:17043338. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00005>.
72. Kreisel K.M., Weston E.J., St Cyr S.B., Spicknall I.H. Estimates of the prevalence and incidence of chlamydia and gonorrhea among US men and women, 2018 // *Sex Transm Dis* 2021;48:222–231. PMID:33492094. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001382>
73. Хламидийная инфекция. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2024. Интернет-ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/194_2.
74. Aghaizu A., Reid F., Kerry S. et al. Frequency and risk factors for incident and redetected Chlamydia trachomatis infection in sexually active, young, multi-ethnic women: a community based cohort study // *Sex. Transm. Infect.* 2014;90:524–528. PMID:25100744. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2014-051607>.
75. Scholes D., Satterwhite C.L., Yu O., Fine D., Weinstock H., Berman S. Long-term trends in Chlamydia trachomatis infections and related outcomes in a U.S. managed care population // *Sex. Transm. Dis.* 2012;39:81–88. PMID:22249294. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31823e3009>.
76. Kamwendo F., Forslin L., Bodin L., Danielsson D. Decreasing incidences of gonorrhea- and chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease. A 25-year study from an urban area of central Sweden // *Sex. Transm. Dis.* 1996;23:384–391. PMID:8885069. <https://doi.org/10.1097/00007435-199609000-00007>.
77. CDC. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae — 2014 // *MMWR Recomm Rep* 2014;63(No. RR-2). PMID:24622331.
78. Masek B.J., Arora N., Quinn N. et al. Performance of three nucleic acid amplification tests for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by use of self-collected vaginal swabs obtained via an Internet-based screening program // *J. Clin. Microbiol.* 2009;47:1663–1667. PMID:19386838. <https://doi.org/10.1128/JCM.02387-08>.
79. Knox J., Tabrizi S.N., Miller P. et al. Evaluation of self-collected samples in contrast to practitioner-collected samples for detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and Trichomonas vaginalis by polymerase chain reaction among women living in remote areas // *Sex. Transm. Dis.* 2002;29:647–654. PMID:12438900. <https://doi.org/10.1097/00007435-200211000-00006>.

80. *Schachter J., Chernesky M.A., Willis D.E. et al.* Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections // *Sex. Transm. Dis.* 2005;32:725–728. PMID:16314767. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000190092.59482.96>.
81. *Doshi J.S., Power J., Allen E.* Acceptability of chlamydia screening using self-taken vaginal swabs // *Int. J. STD AIDS* 2008;19:507–509. PMID:18663033. <https://doi.org/10.1258/ijsa.2008.008056>.
82. *van der Helm J.J., Hoebe C.J., van Rooijen M.S. et al.* High performance and acceptability of self-collected rectal swabs for diagnosis of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in men who have sex with men and women // *Sex. Transm. Dis.* 2009;36:493–497. PMID:19617869. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181a44b8c>.
83. *Sexton M.E., Baker J.J., Nakagawa K. et al.* How reliable is self-testing for gonorrhea and chlamydia among men who have sex with men? // *J. Fam. Pract.* 2013;62:70–78. PMID:23405376.
84. *Kong F.Y., Tabrizi S.N., Law M. et al.* Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin. Infect. Dis.* 2014;59:193–205. PMID:24729507. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu220>.
85. *Dukers-Muijers N.H.T.M., Wolffs P.F.G., De Vries H. et al.* Treatment effectiveness of azithromycin and doxycycline in uncomplicated rectal and vaginal Chlamydia trachomatis infections in women: a multicentre observational study (FemCure) // *Clin. Infect. Dis.* 2019;69:1946–1954. PMID:30689759. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz050>.
86. *Rank R.G., Yeruva L.* An alternative scenario to explain rectal positivity in Chlamydia-infected individuals // *Clin. Infect. Dis.* 2015;60:1585–1586. PMID:25648236. <https://doi.org/10.1093/cid/civ079>.
87. *Fan H., Li L., Wijlaars L., Gilbert R.E.* Associations between use of macrolide antibiotics during pregnancy and adverse child outcomes: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One* 2019;14:e0212212. PMID:30779772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212212>.
88. *Fan H., Gilbert R., O'Callaghan F., Li L.* Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study // *BMJ* 2020;368:m331. Erratum in: *BMJ* 2020;368:m766. PMID:32075790. <https://doi.org/10.1136/bmj.m331>.

89. Renault C.A., Israelski D.M., Levy V., Fujikawa B.K., Kellogg T.A., Klausner J.D. Time to clearance of Chlamydia trachomatis ribosomal RNA in women treated for chlamydial infection // Sex. Health 2011;8:69–73. PMID:21371385. <https://doi.org/10.1071/SH10030>.
90. Lazenby G.B., Korte J.E., Tillman S., Brown F.K., Soper D.E. A recommendation for timing of repeat Chlamydia trachomatis test following infection and treatment in pregnant and nonpregnant women // Int. J. STD AIDS 2017;28:902–909. PMID:27864473 <https://doi.org/10.1177/0956462416680438>.
91. Kapil R., Press C.G., Hwang M.L., Brown L., Geisler W.M. Investigating the epidemiology of repeat Chlamydia trachomatis detection after treatment by using C. trachomatis OmpA genotyping // J. Clin. Microbiol. 2015;53:546–549. PMID:25472488. <https://doi.org/10.1128/JCM.02483-14>.
92. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis // Clin. Infect. Dis. 2015;61:418–426. PMID:25900174. <https://doi.org/10.1093/cid/civ312>.
93. Oliphant J., Azariah S. Cervicitis: limited clinical utility for the detection of Mycoplasma genitalium in a cross-sectional study of women attending a New Zealand sexual health clinic // Sex. Health 2013;10:263–267. PMID:23702105. <https://doi.org/10.1071/SH12168>.
94. Mobley V.L., Hobbs M.M., Lau K., Weinbaum B.S., Getman D.K., Seña A.C. Mycoplasma genitalium infection in women attending a sexually transmitted infection clinic: diagnostic specimen type, coinfections, and predictors // Sex. Transm. Dis. 2012;39:706–709. PMID:22902666. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318255de03>.
95. Gaydos C., Maldeis N.E., Hardick A., Hardick J., Quinn T.C. Mycoplasma genitalium as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics // Sex. Transm. Dis. 2009;36:598–606. PMID:19704398. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181b01948>.
96. Dehon P.M., McGowin C.L. The immunopathogenesis of Mycoplasma genitalium infections in women: a narrative review // Sex. Transm. Dis. 2017;44:428–432. PMID:28608793. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000621>.
97. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2024. Интернет-ресурс: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/216_2

98. *Bjartling C., Osser S., Persson K.* The association between *Mycoplasma genitalium* and pelvic inflammatory disease after termination of pregnancy // *BJOG* 2010;117:361–364. PMID:20015303. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02455.x>.
99. *Bjartling C., Osser S., Persson K.* *Mycoplasma genitalium* in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012;206:476.e1–8. PMID:22483084. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.02.036>.
100. *Taylor B.D., Zheng X., O'Connell C.M., Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Darville T.* Risk factors for *Mycoplasma genitalium* endometritis and incident infection: a secondary data analysis of the T cell Response Against Chlamydia (TRAC) Study // *Sex. Transm. Infect.* 2018;94:414–420. PMID:29563165. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053376>.
101. *Cohen C.R., Mugo N.R., Astete S.G. et al.* Detection of *Mycoplasma genitalium* in women with laparoscopically diagnosed acute salpingitis // *Sex. Transm. Infect.* 2005;81:463–466. PMID:16326847. <https://doi.org/10.1136/sti.2005.015701>.
102. *Haggerty C.L., Totten P.A., Astete S.G., Ness R.B.* *Mycoplasma genitalium* among women with nongonococcal, nonchlamydial pelvic inflammatory disease // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2006;2006:30184. PMID:17485798. <https://doi.org/10.1155/IDOG/2006/30184>.
103. *Short V.L., Totten P.A., Ness R.B., Astete S.G., Kelsey S.F., Haggerty C.L.* Clinical presentation of *Mycoplasma genitalium* infection versus *Neisseria gonorrhoeae* infection among women with pelvic inflammatory disease // *Clin. Infect. Dis.* 2009;48:41–47. PMID:19025498. <https://doi.org/10.1086/594123>.
104. *Simms I., Eastick K., Mallinson H. et al.* Associations between *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, and pelvic inflammatory disease // *Sex. Transm. Infect.* 2003;79:154–156. PMID:12690141. <https://doi.org/10.1136/sti.79.2.154>.
105. *Oakeshott P., Aghaizu A., Hay P. et al.* Is *Mycoplasma genitalium* in women the “New Chlamydia?” A community-based prospective cohort study // *Clin. Infect. Dis.* 2010;51:1160–1166. PMID:20942656. <https://doi.org/10.1086/656739> doi.org/10.1136/sextrans-2017-053384.
106. *Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Meyn L. et al.* *Mycoplasma genitalium*—is it a pathogen in acute pelvic inflammatory disease (PID)? // *Sex. Transm. Infect.* 2013;89(Suppl 1):A34. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2013-051184.0106>.

107. *Wiesenfeld H.C., Manhart L.E.* Mycoplasma genitalium in women: current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen // *J. Infect. Dis.* 2017;216(suppl_2):S389–95.
108. *Clausen H.F., Fedder J., Drasbek M. et al.* Serological investigation of Mycoplasma genitalium in infertile women // *Hum. Reprod.* 2001;16:1866–1874. PMID:11527890. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.9.1866>.
109. *Svenstrup H.F., Fedder J., Kristoffersen S.E., Trolle B., Birkelund S., Christiansen G.* Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, and tubal factor infertility — a prospective study // *Fertil. Steril* 2008;90:513–520. PMID:17548070. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.056>.
110. *Idahl A., Jurstrand M., Olofsson J.I., Fredlund H.* Mycoplasma genitalium serum antibodies in infertile couples and fertile women // *Sex. Transm. Infect.* 2015;91:589–591. PMID:25921018. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052011>.
111. *Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E.* Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* 2015;61:418–426. PMID:25900174. <https://doi.org/10.1093/cid/civ312>.
112. *Jurstrand M., Jensen J.S., Magnuson A., Kamwendo F., Fredlund H.* A serological study of the role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease and ectopic pregnancy // *Sex. Transm. Infect.* 2007;83:319–323. PMID:17475688. <https://doi.org/10.1136/sti.2007.024752>.
113. *Ashshi A.M., Batwa S.A., Kutbi S.Y. et al.* Prevalence of 7 sexually transmitted organisms by multiplex real-time PCR in Fallopian tube specimens collected from Saudi women with and without ectopic pregnancy // *BMC Infect. Dis.* 2015;15:569. PMID:26666587. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1313-1>.
114. Prevalence of Mycoplasma genitalium in different population groups: systematic review and meta-analysis // *Sex. Transm. Infect.* 2018;94:255–262. PMID:29440466. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053384>.
115. *Horner P., Donders G., Cusini M. et al.* Should we be testing for urogenital Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum in men and women? — A position statement from the European STI Guidelines Editorial Board // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018;32:1845–1851. PMID:29924422. <https://doi.org/10.1111/jdv.15146>.

116. *Bachmann L.H., Kirkcaldy R.D., Geisler W.M. et al.; the MAGNUM Laboratory Working Group.* Prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection, antimicrobial resistance mutations and symptom resolution following treatment of urethritis // *Clin. Infect. Dis.* 2020;71:e624–32. PMID:32185385. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa293>.
117. *Pond M.J., Nori A.V., Witney A.A. et al.* High prevalence of antibiotic-resistant *Mycoplasma genitalium* in nongonococcal urethritis: the need for routine testing and the inadequacy of current treatment options // *Clin. Infect. Dis.* 2014;58:631–637. PMID:24280088. <https://doi.org/10.1093/cid/cit752>.
118. *Bissessor M., Tabrizi S.N., Twin J. et al.* Macrolide resistance and azithromycin failure in a *Mycoplasma genitalium*-infected cohort and response of azithromycin failures to alternative antibiotic regimens // *Clin. Infect. Dis.* 2015;60:1228–1236. PMID:25537875. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu1162>.
119. *Piñeiro L., Idigoras P., de la Caba I., López-Olaizola M., Cilla G.* Guided antibiotic therapy for *Mycoplasma genitalium* infections: analysis of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones [Spanish] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2019;37:394–397. PMID:30396750.
120. *Dionne-Odom J., Geisler W.M., Aaron K.J. et al.* High prevalence of multidrug-resistant *Mycoplasma genitalium* in human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men in Alabama // *Clin. Infect. Dis.* 2018;66:796–798. PMID:29028993. <https://doi.org/10.1093/cid/cix853>.
121. *Pitt R., Fifer H., Woodford N., Alexander S.* Detection of markers predictive of macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium* from patients attending sexual health services in England // *Sex. Transm. Infect.* 2018;94:9–13. PMID:28717051. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053164>.
122. *Unemo M., Salado-Rasmussen K., Hansen M. et al.* Clinical and analytical evaluation of the new Aptima *Mycoplasma genitalium* assay, with data on *M. genitalium* prevalence and antimicrobial resistance in *M. genitalium* in Denmark, Norway and Sweden in 2016 // *Clin. Microbiol. Infect.* 2018;24:533–539. PMID:28923377. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.09.006>.
123. *Anderson T., Coughlan E., Werno A.* *Mycoplasma genitalium* macrolide and fluoroquinolone resistance detection and clinical implications in a selected cohort in New Zealand // *J. Clin. Micro-*

- biol. 2017;55:3242-8. PMID:28878004. <https://doi.org/10.1128/JCM.01087-17>.
124. Shimada Y., Deguchi T., Nakane K. et al. Emergence of clinical strains of *Mycoplasma genitalium* harbouring alterations in ParC associated with fluoroquinolone resistance // Int. J. Antimicrob. Agents. 2010;36:255–258. PMID:20580532. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.05.011>.
 125. Gesink D., Racey C.S., Seah C. et al. *Mycoplasma genitalium* in Toronto, Ont: estimates of prevalence and macrolide resistance // Can. Fam. Physician. 2016;62:e96–101. PMID:27331225.
 126. Sweeney E.L., Trembizki E., Bletchly C. et al. Levels of *Mycoplasma genitalium* antimicrobial resistance differ by both region and gender in the state of Queensland, Australia: implications for treatment guidelines // J. Clin. Microbiol. 2019;57:e01555-18. PMID:30602443. <https://doi.org/10.1128/JCM.01555-18>.
 127. Muller E.E., Mahlangu M.P., Lewis D.A., Kularatne R.S. Macrolide and fluoroquinolone resistance-associated mutations in *Mycoplasma genitalium* in Johannesburg, South Africa, 2007–2014 // BMC Infect. Dis. 2019;19:148. PMID:30760230. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3797-6>.
 128. Chambers L.C., Jensen J.S., Morgan J.L. et al. Lack of association between the S83I ParC mutation in *Mycoplasma genitalium* and treatment outcomes among men who have sex with men with nongonococcal urethritis // Sex. Transm. Dis. 2019;46:805–809. PMID:31259853. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000001035>.
 129. Li Y., Le W.J., Li S., Cao Y.P., Su X.H. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating *Mycoplasma genitalium* infection // Int. J. STD AIDS 2017;28:1106–1114. PMID:28118803. <https://doi.org/10.1177/0956462416688562>.
 130. Mondeja B.A., Couri J., Rodríguez N.M., Blanco O., Fernández C., Jensen J.S. Macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* infections in Cuban patients: an underestimated health problem // BMC Infect. Dis. 2018;18:601. PMID:30486786. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3523-9>.
 131. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // Obstet. Gynecol. 2005;106:1013–1203. PMID:16260520. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2>.
 132. Кауфман Р., Фаро С., Браун Д. Доброкачественные заболевания вульвы и влагалища / Пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2009. — 544 с.

133. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 1008 с.
134. *Peebles K., Velloza J., Balkus J.E., McClelland R.S., Barnabas R.V.* High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis // *Sex. Transm. Dis.* 2019;46:304–11. PMID:30624309. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>.
135. *Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л.* Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему // *Рос. мед. журнал.* 2008.6(1):18–22.
136. *Burton J.P., Devillard E., Cadieux P.A. et al.* Detection of *Atopobium vaginae* in postmenstrual women by cultivation-independent methods warrants further investigation // *J. of Clin. Microbiol.* 2004;4:1829–1931.
137. *Плахова К.И., Амрошкина М.Е., Ильина Е.Н. и др.* Роль *Atopobium vaginae* при рецидивировании бактериального вагиноза // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2007.5:10–13.
138. *Brotman R.M., Klebanoff M.A., Nansel .TR. et al.* Bacterial vaginosis assessed by Gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection // *J. Infect. Dis.* 2010;202:1907–1915. PMID:21067371. <https://doi.org/10.1086/657320>.
139. *Гомберг М.А.* Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные // *Рос. вестник акушера-гинеколога.* 2010.2:28–31.
140. *Белякина И.В.* Влияние различных методов контрацепции на микробиоценоз влагалища и качество жизни женщин: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2013;26.
141. *Vodstrcil L.A., Plummer M.E., Fairley C.K. et al.* Combined oral contraceptive pill-exposure alone does not reduce the risk of bacterial vaginosis recurrence in a pilot randomised controlled trial // *Sci. Rep.* 2019;9:3555. PMID:30837554. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39879-8>.
142. *Kenyon C.R., Buyze J., Klebanoff M., Brotman R.M.* Association between bacterial vaginosis and partner concurrency: a longitudinal study // *Sex. Transm. Infect.* 2018;94:75–77. PMID:27645157. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2016-052652>.
143. *Sanchez S., Garcia P.J., Thomas K.K., Catlin M., Holmes K.K.* Intravaginal metronidazole gel versus metronidazole plus nystatin ovules for bacterial vaginosis: a randomized controlled trial // *Am.*

- J. Obstet. Gynecol. 2004;191:1898–1906. PMID:15592270. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.089>.
144. Ness R.B., Soper D.E., Holley R.L. et al.; PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) Study Investigators. Douching and endometritis: results from the PID evaluation and clinical health (PEACH) study // Sex. Transm. Dis. 2001;28:240–245. PMID:11318257. <https://doi.org/10.1097/00007435-200104000-00010>.
 145. Gondwe T., Ness R., Totten P.A. et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease // Sex. Transm. Infect. 2020;96:439–444. PMID:31810995. <https://doi.org/10.1136/sex-trans-2019-054191>.
 146. Abbai N.S., Reddy T., Ramjee G. Prevalent bacterial vaginosis infection—a risk factor for incident sexually transmitted infections in women in Durban, South Africa // Int. J. STD AIDS 2016;27:1283–8. PMID:26538552. <https://doi.org/10.1177/0956462415616038>.
 147. Srinivasan S., Liu C., Mitchell C.M. et al. Temporal variability of human vaginal bacteria and relationship with bacterial vaginosis // PLoS One 2010;5:e10197. PMID:20419168. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010197>.
 148. Gajer P., Brotman R.M., Bai G. et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota // Sci. Transl. Med. 2012;4:132ra52. PMID:22553250. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003605>.
 149. Peebles K., Velloza J., Balkus J.E., McClelland R.S., Barnabas R.V. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis // Sex. Transm. Dis. 2019;46:304–311. PMID:30624309. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000972>.
 150. Achilles S.L., Austin M.N., Meyn L.A. et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota // Am. J. Obstet. Gynecol. 2018;218:622.e1–10. PMID:29505773. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.017>.
 151. Brooks J.P., Edwards D.J., Blithe D.L. et al. Effects of combined oral contraceptives, depot medroxyprogesterone acetate and the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome // Contraception 2017;95:405–413. PMID:27913230. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.11.006>.
 152. Moore K.R., Harmon Q.E., Baird D.D. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of self-reported bacterial vaginosis in a prospective cohort study of young African American women // J. Womens Health

- (Larchmt) 2018;27:1278–1284. PMID:29897832. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6804>.
153. *Zozaya M., Ferris M.J., Siren J.D. et al.* Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis // *Microbiome* 2016;4:16. PMID:27090518.
154. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0161-6>.
155. *Toh E., Xing Y., Gao X., Fortenberry J.D., Dong Q., Nelson D.E.* Sexual behavior shapes male genitourinary microbiome composition // *Cell Reports Medicine* 4, 100981, March 21, 2023 ^a 2023 The Author(s). 1 This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
156. *Liu C.M., Hungate B.A., Tobian A.A. et al.* Penile microbiota and female partner bacterial vaginosis in Rakai, Uganda // *MBio* 2015;6:e00589. PMID:26081632. <https://doi.org/10.1128/mBio.00589-15>.
157. *Mehta S.D.* Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacteria vaginosis outcomes in women // *Sex. Transm. Dis.* 2012;39:822–830. PMID:23007709. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182631d89>.
158. *Marrazzo J.M., Koutsky L.A., Eschenbach D.A., Agnew K., Stine K., Hillier S.L.* Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women // *J. Infect. Dis.* 2002;185:1307–1313. PMID:12001048. <https://doi.org/10.1086/339884>.
159. *Fethers K.A., Fairley C.K., Morton A. et al.* Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis // *J. Infect. Dis.* 2009;200:1662–1670. PMID:19863439. <https://doi.org/10.1086/648092>.
160. *Morris B.J., Hankins C.A., Banerjee J. et al.* Does male circumcision reduce women's risk of sexually transmitted infections, cervical cancer, and associated conditions? // *Front. Public. Health* 2019;7:4. PMID:30766863. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00004>.
161. *Купа Е.Ф., Семенова К.Е., Маркарян А.М.* Роль pH-метрии в диагностике вагинальных инфекций // *Гинекология*. 2014.16.2: 9–13.
162. *Atashili J., Poole C., Ndumbe P.M., Adimora A.A., Smith J.S.* Bacterial vaginosis and HIV acquisition: a meta-analysis of published studies // *AIDS* 2008;22:1493–1501. PMID:18614873. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283021a37>.
163. *Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A. et al.* Lactobacillus-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with in-

- creased HIV acquisition in young South African women // *Immunology* 2017;46:29–37. PMID:28087240. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.013>.
164. *McClelland R.S., Lingappa J.R., Srinivasan S. et al.* Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study / *Lancet Infect. Dis.* 2018;18:554–564. PMID:29396006. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30058-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30058-6).
165. *Cohen S.E., Chew Ng R.A., Katz K.A. et al.* Repeat syphilis among men who have sex with men in California, 2002–2006: implications for syphilis elimination efforts // *Am. J. Public. Health* 2012;102:e1–8. PMID:22095364. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300383>.
166. *Oakeshott P., Hay P., Hay S. et al.* Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study // *BMJ.* 2002; 325:1334–1338.
167. *Abbai N.S., Reddy T., Ramjee G.* Prevalent bacterial vaginosis infection—a risk factor for incident sexually transmitted infections in women in Durban, South Africa // *Int. J. STD AIDS* 2016;27:1283–1288. PMID:26538552. <https://doi.org/10.1177/0956462415616038>.
168. *Lokken E.M., Balkus J.E., Kiarie J. et al.* Association of recent bacterial vaginosis with acquisition of *Mycoplasma genitalium* // *Am. J. Epidemiol.* 2017;186:194–201. PMID:28472225. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx043>.
169. *Brusselaers N., Shrestha S., van de Wijgert J., Verstraelen H.* Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;221:9–18.e8. PMID:30550767. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011>.
170. *Abbai N.S., Nyirenda M., Naidoo S., Ramjee G.* Prevalent herpes simplex virus-2 increases the risk of incident bacterial vaginosis in women from South Africa // *AIDS Behav* 2018;22:2172–2180. PMID:28956191. <https://doi.org/10.1007/s10461-017-1924-1>.
171. *Савичева А.М., Шипицына Е.В.* Бактериальный вагиноз и беременность (обзор литературы) // *Гинекология.* 2012.14(3):38–43.
172. *Amsel R., Totten PA, Spiegel CA, et al.* Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // *Amer. J. Med.* 1983;74(1):14–22.

173. *Charonis G, Larsson PG.* Use of pH/whiff test or QuickVue Advanced pH and Amines test for the diagnosis of bacterial vaginosis and prevention of postabortion pelvic inflammatory disease // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2006;85:837–843.
174. Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта / Под ред. М. Домейки, А. Савичевой, Е. Соколовского, Р. Балларда, М. Унемо. — СПб.: Н-Л, 2012. — 287.
175. *Молчанов О.Л., Позняк А.Л., Линде В.А. [и др.]* // Под ред. В.Ф. Беженаря, В.Л. Эмануэля. Инфекционно-воспалительные и дисбиотические заболевания влагалища. Лабораторная диагностика на рабочем месте. Учебное пособие. 3-е изд; испр. и доп. — СПб.: Ваката, 2023. — 144 с.
176. *Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L.* Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation // *J. Clin. Microbiol.* 1991;29:297–301.
177. *Ison C.A., Hay P.E.* Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics // *Sex. Transm. Infect.* 2002;78:413–415. — *Landers D.V., Wiesenfelf H.C., Heine R.P. et al.* Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;190:1004–1010.
178. *Schwebke J.R., Hillier S.L., Sobel J.D., McGregor J.A., Sweet R.L.* Validity of the vaginal Gram stain for the diagnosis of bacterial vaginosis // *Obstet. Gynecol.* 1996;88:573–576. PMID:8841221. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(96\)00233-5](https://doi.org/10.1016/0029-7844(96)00233-5).
179. *Coleman J.S., Gaydos C.A.* Molecular diagnosis of bacterial vaginosis: an update // *J. Clin. Microbiol.* 2018;56:e00342-18. PMID:29769280. <https://doi.org/10.1128/JCM.00342-18>.
180. *Домонова Э.А., Творогова М.Г., Подколзин А.Т. [и др.]*. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: методические рекомендации. — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, 2021. — 112 с.
181. *Ворошилина Е.С., Плотко Е.Э., Исламиди Д.К. [и др.]*. Микробиота влагалища. Возможности коррекции дисбиотических состояний. Учебное пособие. — Екатеринбург, 2025.
182. *Myziuk L., Romanowski B., Johnson S.C.* BVBlue test for diagnosis of bacterial vaginosis // *J. Clin. Microbiol.* 2003;41:1925–1938. PMID:12734228. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.5.1925-1928.2003>
183. *Bradshaw C.S., Morton A.N., Garland S.M., Horvath L.B., Kuzevska I., Fairley C.K.* Evaluation of a point-of-care test, BVBlue, and

- clinical and laboratory criteria for diagnosis of bacterial vaginosis // *J. Clin. Microbiol.* 2005;43:1304–1308. PMID:15750100. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.3.1304-1308.2005>.
184. *West B., Morison L., Schim van der Loeff M. et al.* Evaluation of a new rapid diagnostic kit (FemExam) for bacterial vaginosis in patients with vaginal discharge syndrome in The Gambia // *Sex. Transm. Dis.* 2003;30:483–489. PMID:12782948. <https://doi.org/10.1097/00007435-200306000-00003>.
185. *Fredricks D.N., Fiedler T.L., Thomas K.K., Oakley B.B., Marrazzo J.M.* Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis // *J. Clin. Microbiol.* 2007;45:3270–3276. PMID:17687006. <https://doi.org/10.1128/JCM.01272-07>.
186. *Gaydos C.A., Beqaj S., Schwabke J.R. et al.* Clinical validation of a test for the diagnosis of vaginitis // *Obstet. Gynecol.* 2017;130:181–189. PMID:28594779. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002090>.
187. *Cartwright C.P., Lembke B.D., Ramachandran K. et al.* Development and validation of a semiquantitative, multitarget PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis // *J. Clin. Microbiol.* 2012;50:2321–2329. PMID:22535982. <https://doi.org/10.1128/JCM.00506-12>.
188. *Hilbert D.W., Smith W.L., Chadwick S.G. et al.* Development and validation of a highly accurate quantitative real-time PCR assay for diagnosis of bacterial vaginosis // *J. Clin. Microbiol.* 2016;54:1017–1024. Erratum in: *J Clin Microbiol* 2016;54:1930. PMID:26818677. <https://doi.org/10.1128/JCM.03104-15>.
189. *Brotman R.M., Klebanoff M.A., Nansel T.R. et al.* Bacterial vaginosis assessed by Gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection // *J. Infect. Dis.* 2010;202:1907–1915. PMID:21067371. <https://doi.org/10.1086/657320>.
190. *Lokken E.M., Balkus J.E., Kiarie J. et al.* Association of recent bacterial vaginosis with acquisition of *Mycoplasma genitalium* // *Am. J. Epidemiol.* 2017;186:194–201. PMID:28472225. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx043>.
191. *Brusselaers N., Shrestha S., van de Wijgert J., Verstraelen H.* Vaginal dysbiosis and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;221:9–18.e8. PMID:30550767. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.011>.

192. *Abbai N.S., Nyirenda M., Naidoo S., Ramjee G.* Prevalent herpes simplex virus-2 increases the risk of incident bacterial vaginosis in women from South Africa // *AIDS Behav* 2018;22:2172–2180. PMID: 28956191. <https://doi.org/10.1007/s10461-017-1924-1>.
193. *Cherpes T.L., Wiesenfeld H.C., Melan M.A. et al.* The associations between pelvic inflammatory disease, *Trichomonas vaginalis* infection, and positive herpes simplex virus type 2 serology // *Sex. Transm. Dis.* 2006;33:747–752. PMID:16691155. <https://doi.org/10.1097/01.qlq.0000218869.52753.c7>.
194. *Schwebke J.R., Desmond R.* A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007;196:517. e1–6. PMID:17547876. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.048>.
195. *Fjeld H., Raknes G.* Is combining metronidazole and alcohol really hazardous? [Norwegian] // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2014;134:1661–1663. PMID:25223673. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.14.0081>.
196. *Marrazzo J.M., Dombrowski J.C., Wierzbicki M.R. et al.* Safety and efficacy of a novel vaginal anti-infective, TOL-463, in the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis: a randomized, single-blind, phase 2, controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* 2019;68:803–809. PMID:30184181. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy554>.
197. *Цвелев Ю.В., Кочеровец В.И., Кура Е.Ф.* Неспецифический вагиноз: дисбактериоз или воспаление влагалища? (Диагностика и лечение) // Вопросы антибактериальной терапии в неинфекционной клинике. — М., 1987. — С. 189–190.
198. Совет экспертов в области акушерства и гинекологии «Выбор современного препарата для лечения смешанных инфекций/синдрома вагинальных выделений в условиях импортозамещения» (10 ноября 2022 г., г. Казань) // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2023.11.1:66–71.
199. *Agnew K.J., Hillier S.L.* The effect of treatment regimens for vaginitis and cervicitis on vaginal colonization by lactobacilli // *Sex. Transm. Dis.* 1995 Sep-Oct;22(5):269–273. doi: 10.1097/00007435-199509000-00001. PMID: 7502179.
200. *Sobel J.D.* Bacterial vaginosis UpToDate Terms of Use. 2014. Bacterial vaginosis: Recurrent infection Author: Jack D Sobel, MD. <https://pro.uptodatefree.ir/Show/131928>

201. Muñoz-Barreno A. et al. Comparative Effectiveness of Treatments for Bacterial Vaginosis: A Network Meta-Analysis Antibiotics (Basel). 2021;10(8):978.
202. Hillier S.L., Nyirjesy P., Waldbaum A.S. et al. Secnidazole treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2017;130:379–86. PMID:28697102. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002135>.
203. Schwebke J.R., Morgan F.G. Jr., Koltun W., Nyirjesy P. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2017;217:678.e1–9. Erratum in: Am J Obstet Gynecol 2018;219;110. PMID:28867602. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.0>.
204. Chavoustie S.E., Gersten J.K., Samuel M.J., Schwebke J.R. A phase 3, multicenter, prospective, open-label study to evaluate the safety of a single dose of secnidazole 2 g for the treatment of women and post-menarchal adolescent girls with bacterial vaginosis // J. Womens Health (Larchmt) 2018;27:492–497. PMID:29323627. <https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6500>.
205. Livengood C.H. 3rd, Ferris D.G., Wiesenfeld H.C. et al. Effectiveness of two tinidazole regimens in treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. 2007;110:302–309. PMID:17666604. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000275282.60506.3d>.
206. Sobel J.D., Nyirjesy P., Brown W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis // Clin. Infect. Dis. 2001;33:1341–1346. PMID:11565074. <https://doi.org/10.1086/323034>.
207. Faro S., Skokos C.K.; Clindesse Investigators Group. The efficacy and safety of a single dose of Clindesse vaginal cream versus a seven-dose regimen of Cleocin vaginal cream in patients with bacterial vaginosis // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2005;13:155–160. PMID:16240515 <https://doi.org/10.1080/10647440500148321>.
208. Schwebke J.R., Morgan F.G. Jr., Koltun W., Nyirjesy P. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2017;217:678.e1–9. Erratum in: Am J Obstet Gynecol 2018;219;110. PMID:28867602. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.017>.

209. *Chavoustie S.E., Jacobs M., Reisman H.A. et al.* Metronidazole vaginal gel 1.3% in the treatment of bacterial vaginosis: a dose-ranging study // *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2015;19:129–134. PMID:24983350. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000062>.
210. *Schwebke J.R., Marrazzo J., Beelen A.P., Sobel J.D.* A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled study evaluating the safety and efficacy of metronidazole vaginal gel 1.3% in the treatment of bacterial vaginosis // *Sex. Transm. Dis.* 2015;42:376–381. PMID:26222750. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000300>.
211. *Кира Е.Ф., Гамирова Е.В., Гайтукиева Р.А., Белякина И.В.* Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола при лечении бактериального вагиноза // *Акушерство и гинекология.* 2010.6:123–129.
212. *Дикке Г.Б.* Новая лекарственная форма препарата мирамистин для лечения вульвовагинальных инфекций // *Женская клиника.* 2023.1:51–60.
213. *Кира Е.Ф., Прилепская В.Н., Костава М.Н. и др.* Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза // *Акушерство и гинекология.* 2012.7:59–67.
214. *Кира Е.Ф., Душкина Е.А., Бадикова Н.С.* Биологическая роль кислотности влагалища. Механизмы стабильности и методы коррекции // *Акушерство и гинекология.* 2013.3:102–106.
215. *Гомберг М.А.* Использование молочной кислоты для нормализации микрофлоры влагалища // *Акушерство и гинекология.* 2013.9:114–118.
216. *Кира Е.Ф., Молчанов О.Л., Семенова К.Е.* Биологическая роль молочной кислоты в обеспечении стабильности микроэкосистемы влагалища // *Акушерство и гинекология.* 2014.12:31–36.
217. *Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Савичева А.М., и соавт.* Применение молочной кислоты в сочетании с гликогеном для лечения бактериального вагиноза // *Гинекология.* 2015.17.2:93–96.
218. *Кира Е.Ф., Пекарев О.Г., Молчанов О.Л., Мальцева Л.И. и др.* Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотик. Многоцентровое рандомизированное

- контролируемое исследование // Акушерство и гинекология. 2016.9:87–93.
219. *Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Коршакова Н.Ю.* Изучение активности молочной кислоты *in vitro* и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища // Акушерство и гинекология. 2017.11:84–90.
220. *Кира Е.Ф., Коршакова Н.Ю.* Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности и безопасности монотерапии бактериального вагиноза вагинальным применением молочной кислоты // Акушерство и гинекология. 2018.5:96–100.
221. *Verstraelen H., et al.* Antiseptics and disinfectants for the treatment of bacterial vaginosis: a systematic review // BMC Infectious Diseases. 2012;12:148.
222. *Donders G., Zozdika J., Rezeberga D.* (2014) Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss // Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2014 Apr; 15(5):645–657, <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.881800>.
223. *Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V.* An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review // Archives of Gynecology and Obstetrics. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05142-8>.
224. *Mendling W, Poli A, Magnani P.* Clinical effects of nifuratel in vulvovaginal infections. A meta-analysis of metronidazole-controlled trials // *Arzneimittelforschung*, 2002;52(10):725–730.
225. *Пустотина О.А., Демкин В.В., Терехов М.А. и соавт.* Оценка лактобактериального профиля после лечения бактериального вагиноза комбинацией нифурател+нистатин. Многоцентровое проспективное наблюдательное контролируемое исследование // Гинекология. 2025.27.1:27–36.
226. *Аполихина И.А., Рахматулина М.Р., Припутневич Т.В. и соавт.* Систематический обзор эффективности и безопасности применения нифуратела у женщин с заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из половых путей // Акушерство и гинекология. 2023.11:48–58. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.248>.
227. *Савичева А.М., Менухова Ю.Н., Воробьева Н.Е. и соавт.* Опыт комбинированной терапии у больных с бактериальным вагинозом // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2011.3:65–69.

228. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Систематический обзор экспериментальных и клинических исследований по фармакологии глицирризина и его производных // Акушерство и гинекология. 2022.4:34–36. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.4>.
229. Шалено К.В., Спасибова Е.В., Будиловская О.В., Крысанова А.А. и др. Оценка действия препарата «Эпиген Интим» на бактериальные пленки, сформированные вагинальными микроорганизмами *in vitro* // Акушерство и гинекология. 2024.2:124–132.
230. Шалено К.В., Спасибова Е.В., Будиловская О.В. и др. Оценка действия препарата «Эпиген Интим» на бактериальные пленки, сформированные вагинальными микроорганизмами *in vitro* // Акушерство и гинекология. 2024.2: 125–133. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.30>.
231. Мандрыкина Ж.А., Сапрыкина Л.В., Нариманова М.Р. Опыт применения активированной глицирризиновой кислоты в монотерапии воспалительных заболеваний шейки матки // РМЖ. Мать и дитя. 2019.2.3:249–253.
232. Рахматулина М.Р., Большенко Н.В., Липова Е.В. Опыт применения активированной глицирризиновой кислоты при вульвовагинитах, цервицитах и генитальной папилломавирусной инфекции // Акушерство и гинекология. 2019.9:153–158. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.9>.
233. Бадикова Н.С., Кира Е.Ф. Эффективная и безопасная монотерапия интравагинальными суппозиториями нео-пенотран форте и вагинорм С // Медицинский вестник Юга России. 2014.2:30–33.
234. Сарвилина И., Кузьмина Н. Новое комбинированное топическое лекарственное средство для лечения хронического вульвовагинита // Врач. 2015.9:74–80.
235. Аполихина И.А., Саидова А.С., Куликов И.А., Баранов И.И. Применение нового комбинированного препарата для местного применения (метронидазол + хлорамфеникол + натамицин + + гидрокортизон ацетат) для лечения вагинитов различной этиологии // Акушерство и гинекология. 2020.5:158–165.
236. Mendling W, Caserini M, Palmieri R. A Randomised, Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Nifuratel Vaginal Tablets on Bacterial Vaginosis // Sex. Transm. Infect. 2013; 89 (Suppl 1): A1–A428.
237. De La Hoz FJE. Efficacy and safety of the combination nifuratel-nystatin and clindamycin-clotrimazole, in the treatment of bacterial

- vaginitis. Randomized controlled clinical trial // Int. J. Reprod. Med. Sex. Health. 2021.3:01–10.
238. Шперлинг Н.В., Шперлинг И.А. Лечение бактериального вагиноза, ассоциированного с бессимптомной формой папилломавирусной инфекции. Медлайн.Ру. Т. 22. Гинекология. 18 декабря 2021. С.677–688.
239. Перемыкина А.В., Андреев А.О., Байрамова Г.Р., Добровольская Д.А. Роль микробиома и транскриптома в развитии и прогрессировании CIN // Медицинский совет. 2021.13:63–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-223-230>.
240. Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Бактериальный вагиноз: современные представления о диагностике и лечении // Гинекология. 2021.23(4):304–311. doi: 10.26442/20795696.2021.4.200954.
241. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубина Э.Р. и др. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом // РМЖ. Мать и дитя. 2019.2(2):113–119. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-113-119.
242. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Бровкина Т.В., Погосян Ш.М. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность // Гинекология. 2013.15.4:24–29.
243. Прилепская В.Н., Уруймагова А.Т., Иванова А.А. Клинические и лабораторные особенности рецидивирующих вульвовагинитов и вагинозов. Возможности эффективной терапии // Гинекология. 2020.22.5:24–28. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.5.200361>.
244. Шатунова Е.П., Дахнюк С.Е. Новые возможности лечения вагинитов у больных с хроническими сальпингоофоритами // Акушерство и гинекология. 2017.11:116–120.
245. Ткаченко Л.В., Углова Н.Д., Свиридова Н.И., Складановская Т.В. Современный подход к лечению вульвовагинальных инфекций // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018.4(22):52–58.
246. Дмитрук В.С., Денисов А.А., Лушникова П.А. Современные возможности эффективного комбинированного лечения вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза // Клиническая дерматология и венерология. 2018.17(4):65–70. <https://doi.org/10.17116/klinderma20181704165>.

247. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С. и соавт. Оценка целесообразности профилактической предоперационной санации влагалища для предотвращения контаминации полости матки влагалищной микрофлорой // Акушерство и гинекология. 2022;8:132–142. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.8.132-142>.
248. Food and Agriculture Organization and World Health Organization Expert Consultation. Evaluation of health and nutritional properties of powder milk and live lactic acid bacteria. Córdoba, Argentina: Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization; 2001. Available at: tp://ftp.fao.org/esn/esn/food/probio_report_en.pdf
249. Кура Е.Ф., Расторгуева Л.И., Халтурина Ю.В., Пушкина В.В. Инфекции влагалища. Двухэтапный метод лечения // Акушерство и гинекология. 2020.4:201–208.
250. Кура Е.Ф. Роль пробиотиков в лечении инфекций влагалища // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010.10(5):33–39.
251. Кура Е.Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища // Акушерство и гинекология. 2017.5:30–36.
252. Mastromarino P., Macchia S., Meggiorini L. et al. Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis // Clin. Microbiol. Infect. 2009;15:67–74.
253. Antonio M.A., Meyn L.A., Murray P.J. et al. Vaginal colonization by probiotic Lactobacillus crispatus CTV-05 is decreased by sexual activity and endogenous Lactobacilli // J. Infect. Dis. 2009;199:1506–1513.
254. Hemmerling A., Harrison W., Schroeder A. et al. Phase 1 dose-ranging safety trial of Lactobacillus crispatus CTV-05 for the prevention of bacterial vaginosis // Sex. Transm. Dis. 2009;36:564–569.
255. Cribby S., Taylor M., Reid G. Vaginal microbiota and the use of probiotics. Hindawi Publishing Corporation Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases. 2008; Article ID 256490;9. <https://doi.org/10.1155/2008/256490>.
256. Bertuccini L., Russo R., Iosi F., Superti F. Effects of Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus acidophilus on bacterial vaginal pathogens // Int. J. of Immunopathology & Pharmacology International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2017 1–5. sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav. DOI: 10.1177/0394632017697987 journals.sagepub.com/home/iji.

257. *Todorov SD, Furtado DN, Saad SMY, et al.* Bacteriocin production and resistance to drugs are advantageous features for *Lactobacillus acidophilus* La-14, a potential probiotic strain // *New Microbiology* 2011;34:357–370.
258. *De Alberti D, Russo R, Terruzzi F, et al.* Lactobacilli vaginal colonisation after oral consumption of Respecta® complex: a randomised controlled pilot study // *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2015;292:861–867.
259. *Russo R, Edu A, De Seta F.* Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018;298:139–145. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4771-z>.
260. Будиловская О.В., Снасибова Е.В., Шалено К.В. и соавт. Антагонистическая и антибактериальная активность *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Lactobacillus acidophilus* La-14, входящих в состав перорального пробиотика // *Ж. акуш. и женских болезней.* 2024.73.3:27–39. doi: 10.17816/JOWD630698.
261. Кура Е.Ф., Артымук Н.В., Беженарь В.Ф. и др. Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности применения лактогина в терапии бактериального вагиноза // *Рос. вестник акушера-гинеколога.* 2009.9(2):73–78.
262. *Antonio M.A., Meyn L.A., Murray P.J., Busse B., Hillier S.L.* Vaginal colonization by probiotic *Lactobacillus crispatus* CTV- 05 is decreased by sexual activity and endogenous Lactobacilli // *J. Infect. Dis.* 2009;199:1506–1513. PMID:19331578 <https://doi.org/10.1086/598686>.
263. *Senok A.C., Verstraelen H., Temmerman M., Botta G.A.* Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis // *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD006289. PMID:19821358 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006289.pub2>.
264. *Abad C.L., Safdar N.* The role of *Lactobacillus* probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections—a systematic review // *J. Chemother.* 2009;21:243–252. PMID:19567343 <https://doi.org/10.1179/joc.2009.21.3.243>.
265. *Mastromarino P, Macchia S, Meggiorini L, et al.* Effectiveness of *Lactobacillus*-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis // *Clin. Microbiol. Infect.* 2009;15:67–74. PMID:19046169. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02112.x>.

266. López-Moreno A., Aguilera M. Vaginal Probiotics for Reproductive Health and Related Dysbiosis: Systematic Review and Meta-Analysis // J. Clin. Med. 2021,10,1461. <https://doi.org/10.3390/jcm10071461>.
267. Hemmerling A., Harrison W., Schroeder A. et al. Phase 2a study assessing colonization efficiency, safety, and acceptability of *Lactobacillus crispatus* CTV-05 in women with bacterial vaginosis // Sex. Transm. Dis. 2010;37:745–750. PMID:20644497. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181e50026>.
268. Armstrong E., Hemmerling A., Miller S., Huibner S. et al. Vaginal *Lactobacillus crispatus* persistence following application of a live biotherapeutic product: colonization phenotypes and genital immune impact // Microbiome. 2024 Jun 21;12(1):110. doi: 10.1186/s40168-024-01828-7. PMID: 38907268; PMCID: PMC11191164.
269. Illidge S., Kort R., Hertzberger R; Dutch *crispatus* Citizen Science Collective. ‘From women for women’: A citizen science approach engaging women in the isolation and application of the vaginal health-associated bacterium *Lactobacillus crispatus* // PLoS One. 2024 Nov 11;19(11):e0308526. doi: 10.1371/journal.pone.0308526. PMID: 39527509. PMCID: PMC11554043.
270. Liu Y., Zhao X., Wu F., Chen J., Luo J., Wu C., Chen T. Effectiveness of vaginal probiotics *Lactobacillus crispatus* chen-01 in women with high-risk HPV infection: a prospective controlled pilot study// Aging (Albany NY). 2024 Jul 25;16(14):11446–11459. doi: 10.18632/aging.206032. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39058300. PMCID: PMC11315381.
271. Corbett G.A., Corcoran S., Feehily C., Soldati B. et al. Preterm-birth-prevention with *Lactobacillus crispatus* oral probiotics: Protocol for a double blinded randomised placebo-controlled trial (the Pre-POP study) // Contemp. Clin. Trials. 2025 Feb;149:107776. doi: 10.1016/j.cct.2024.107776. Epub 2024 Dec 17. PMID: 39701375.
272. Sobel J., Ferris D., Schwabke J. et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006;194:1283–1289.
273. Brotman R.M., Erbelting E.J., Jamshidi R.M. et al. Findings associated with recurrence of bacterial vaginosis among adolescents attending sexually transmitted diseases clinics // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2007;20:25–31.

274. *Meltzer M.C., Desmond R.A., Schwebke J.R.* Association of *Mobiluncus curtisii* with recurrence of bacterial vaginosis // *Sex. Transm. Dis.* 2008;35:611–613.
275. *Bunge K.E., Beigi R.H., Meyn L.A., Hillier S.L.* The efficacy of retreatment with the same medication for early treatment failure of bacterial vaginosis // *SexTransmDis*2009;36:711–713. PMID:19652628. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181af6cfd>.
276. *Hanson J.M., McGregor J.A., Hillier S.L. et al.* Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy // *J. Reprod. Med.* 2000;45(11):889–896.
277. *Aguin T., Akins R.A., Sobel J.D.* High-dose vaginal maintenance metronidazole for recurrent bacterial vaginosis: a pilot study // *Sex. Transm. Dis.* 2014;41:290–291. PMID:24722380. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000123>.
278. *Sobel J.D., Ferris D., Schwebke J. et al.* Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006;194:1283–1289. PMID:16647911. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.11.041>.
279. *Reichman O., Akins R., Sobel J.D.* Boric acid addition to suppressive antimicrobial therapy for recurrent bacterial vaginosis // *Sex. Transm. Dis.* 2009;36:732–734. PMID:19704395. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3181b08456>.
280. *McClelland R.S., Richardson B.A., Hassan W.M. et al.* Improvement of vaginal health for Kenyan women at risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1: results of a randomized trial // *J. Infect. Dis.* 2008;197:1361–1368. PMID:18444793. <https://doi.org/10.1086/587490>.
281. *Schwebke J., Carter B., Waldbaum A. et al.* Results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of astodimer gel for prevention of recurrent bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;221:672–673. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.10.087>.
282. *Marcone V., Calzolari E., Bertini M.* Effectiveness of vaginal administration of *Lactobacillus rhamnosus* following conventional metronidazole therapy: how to lower the rate of bacterial vaginosis recurrences // *New Microbiol.* 2008;31(3):429–433.
283. *Cohen C.R., Wierzbicki M.R., French A.L. et al.* Randomized trial of Lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis // *N.*

- Engl. J. Med. 2020;382:1906–1915. PMID:32402161. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1915254>.
284. *Turner A.N., Carr Reese P., Fields K.S. et al.* A blinded, randomized controlled trial of high-dose vitamin D supplementation to reduce recurrence of bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014;211:479.e1–13. PMID:24949544 <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.023>.
285. *Bradshaw C.S., Tabrizi S.N., Fairley C.K. et al.* The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy // *J. Infect. Dis.* 2006;194:828–836.
286. *Ferris M.J., Maszta A., Aldridge K.E. et al.* Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis // *BMC Infect Dis.* 2004;4:5.
287. *Burton J.P., Devillard E., Cadieux P.A. et al.* Detection of *Atopobium vaginae* in postmenstrual women by cultivation-independent methods warrants further investigation // *J. of Clin. Microbiol.* 2004;4:1829–1931.
288. *Perlamutrov Y., Gomberg M., Chernova N., Bochkova O., Shcherbo S.* A comparative efficacy of nifuratel and metronidazole in therapy of bacterial vaginosis associated with *atopobium vaginae* // *Sex. Transm. Infect.* July 2013 Vol 89 (Suppl 1):A1–A428.
289. *Перламутров Ю.Н., Гомберг М.А., Чернова Н.И. и др.* Эффективность нифуратела и метронидазола в терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae* // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2011.10(3):22–25.
290. *Andersch B., Forssman L., Lincoln K., Torstensson P.* Treatment of bacterial vaginosis with an acid cream: a comparison between the effect of lactate-gel and metronidazole // *Gynecol. Obstet. Invest.* 1986;21(1):19–25.
291. *Andersch B., Brandberg A., Holst E.* Treatment of bacterial vaginosis — an acid gel as an alternative to antibiotic treatment // *Lakartidningen.* 1990;87(7):465–468.
292. *Laxmi U., Agrawal S., Raghunandan C., Randhawa V.S., Saili A.* Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012;25:64–67. PMID:21557693. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.565390>.
293. *Nelson D.B., Hanlon A., Hassan S. et al.* Preterm labor and bacterial vaginosis-associated bacteria among urban women // *J. Perinat.*

- Med. 2009;37:130–134. PMID:18999913. <https://doi.org/10.1515/JPM.2009.026>.
294. *Koumans E.H., Kendrick J.S.; CDC Bacterial Vaginosis Working Group.* Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda // *Sex. Transm. Dis.* 2001;28:292–297. PMID:11354269. <https://doi.org/10.1097/00007435-200105000-00011>.
295. *Hauth J.C., Goldenberg R.L., Andrews W.W. et al.* Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis // *N. Engl. J. Med.* 1995;333:1732–1736.
296. *Morales W.J., Schorr S., Albritton J.* Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;171:345–349.
297. *Yudin M.H., Landers D.V., Meyn L. et al.* Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial // *Obstet. Gynecol.* 2003;102:527–534. PMID:12962937.
298. *Burtin P., Taddio A., Ariburnu O. et al.* Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;172 (2 Pt 1):525–529.
299. *Piper J.M., Mitchel E.F., Ray W.A.* Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association // *Obstet. Gynecol.* 1993;82:348–352.
300. *Sheehy O., Santos F., Ferreira E., Berard A.* The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence // *Curr. Drug Saf.* 2015;10:170–179. PMID:25986038. <https://doi.org/10.2174/157488631002150515124548>.
301. Интернет-ресурс: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT>.
302. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/?report=classic>.
303. *Erickson S.H., Oppenheim G.L., Smith G.H.* Metronidazole in breast milk // *Obstet. Gynecol.* 1981;57:48–50. PMID:7454176.
304. *Passmore C.M., McElnay J.C., Rainey E.A., D'Arcy P.F.* Metronidazole excretion in human milk and its effect on the suckling neo-

- nate // Br. J. Clin. Pharmacol. 1988;26:45–51. PMID:3203060. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1988.tb03362.x>.
305. United Kingdom National Health Service. Medicines *Golightly P, Kearney L*. Q&A: metronidazole—is it safe to use with breastfeeding? [Internet]. — London, England: United Kingdom National Health Service, UK Medicines Information; 2012. URL: <https://studylib.net/doc/7341270/metronidazole-in-breastfeeding-mothers>
306. Carey J.C., Klebanoff M.A., Hauth J.C. et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units // N. Engl. J. Med. 2000;342:534.
307. Schwabke J.R., Desmond R. A randomized trial of metronidazole in asymptomatic bacterial vaginosis to prevent the acquisition of sexually transmitted diseases // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007;196:517.e1-e6.
308. Briggs G.C. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 11th ed. — Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2017.
309. Ugwumadu A., Reid F., Hay P., Manyonda I. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin // Obstet. Gynecol. 2004;104:114–119. 10.1097/01.AOG.0000130068.21566.4e.
310. Sheehy O., Santos F., Ferreira E., Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence // Curr. Drug. Saf. 2015;10:170–179. 10.2174/157488631002150515124548.
311. Lamont R.F., Nhan-Chang C.L., Sobel J.D. et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011;205:177–190. 10.1016/j.ajog.2011.03.047.
312. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E. et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;1:CD000262.
313. Odendaal H.J., Popov I., Schoeman J. et al. Preterm labour — is bacterial vaginosis involved? // South African Medical Journal. 2002;92:231–234.
314. Carey J.C., Klebanoff M.A., Hauth J.C. et al. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Metronidazole to prevent preterm delivery in

- pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis // *N. Engl. J. Med.* 2000;342:534–540. 10.1056/NEJM200002243420802.
315. *Vermeulen G.M., Bruinse H.W.* Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1999;106:652–657. 10.1111/j.1471-0528.1999.tb08363.x.
316. *Hauth J.C., Goldenberg R.L., Andrews W.W., DuBard M.B., Copper R.L.* Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis // *N. Engl. J. Med.* 1995;333:1732–6. 10.1056/NEJM199512283332603.
317. *Morales W.J., Schorr S., Albritton J.* Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;171:345–349. 10.1016/S0002-9378(94)70033-8.
318. *McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Vigneswaran R. et al.* Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1997;104:1391–1397. 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11009.x
319. *Ugwumadu A., Manyonda I., Reid F., Hay P.* Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial // *Lancet* 2003;361:983–988. 10.1016/S0140-6736(03)12823-1.
320. *Odendaal H.J., Popov I., Schoeman J., Smith M., Grové D.* Preterm labour — is bacterial vaginosis involved? // *S. Afr. Med. J.* 2002;92:231–234.
321. *Subtil D., Brabant G., Tilloy E. et al.* Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial // *Lancet* 2018;392:2171–2179. 10.1016/S0140-6736(18)31617-9.
322. *Ugwumadu A., Manyonda I., Reid F. et al.* Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial // *Lancet.* 2003;361:983–988.
323. *Lamont R.F., Duncan S.L., Mandal D. et al.* Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora // *Obstet. Gynecol.* 2003;101:516–522.

324. *Vermeulen G.M., Bruinse H.W.* Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1999;106:652–657.
325. *McGregor J.A., French J.I., Jones W. et al.* Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase — results of a controlled trial of topical clindamycin cream // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;170:1048–1060.
326. *Joesoef M.R., Hillier S.L., Wiknjosastro G. et al.* Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis: effects on preterm delivery and low birth weight // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995;173:1527–1531.
327. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: recommendation statement // *Ann. Intern. Med.* 2008;148:214–219.
328. *Koss C.A., Baras D.C., Lane S.D. et al.* Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes // *Antimicrob. Agents. Chemother.* 2012;56:4800–4805.
329. *Briggs G.C., Freeman R.K., Yaffe S.J.* *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed. — Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
330. *Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Хертек С.Е., Королева В.И.* Бактериальный вагиноз в первом триместре беременности: микробиологические и иммунологические показатели в оценке эффективности терапии // *Акушерство и гинекология.* 2020.6:98–104.
331. *Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Степанянц И.В.* Состояние врожденного иммунитета и микробиоты влагалища при бактериальном вагинозе у беременных в I триместре // *Акушерство и гинекология.* 2019.9:124–132.
332. *Серов В.Н., Михайлова О.И., Балушкина А.А. и др.* Современный подход к терапии бактериального вагиноза у беременных во втором триместре // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012.11.5:19–24.
333. *Макаров И.О., Боровкова Е.И.* Сравнительная эффективность местной терапии бактериального вагиноза у беременных с ожирением // *Акушерство. Гинекология. Репродукция.* 2012.6.3:14–17.

334. Пестрикова Т.Ю., Молодцова Л.Ю. Принципы терапии бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006.5.6.
335. *La Hoz F.J.E.* Efficacy And Safety of Nifuratel-Nystatin in The Treatment of Mixed Vaginitis, in Pregnant Women From Quindío, 2013-2017. Randomized Clinical Trial // *Pregn. Women's Health Care Int. J.* 2022;2(1):1–7.
336. *Jamieson D.J., Duerr A., Klein R.S. et al.* Longitudinal analysis of bacterial vaginosis: findings from the HIV epidemiology research study // *Obstet. Gynecol.* 2001;98:656–663. PMID:11576584. <https://doi.org/10.1097/00006250-200110000-00023>.
337. *Van de Wijgert J.H., Morrison C.S., Cornelisse P.G. et al.* Bacterial vaginosis and vaginal yeast, but not vaginal cleansing, increase HIV-1 acquisition in African women // *J. Acquir. Immune Def-ic Syndr.* 2008;48:203–210.
338. Руководство по лабораторной диагностике инфекций урогенитального тракта / Под ред. М. Домейки, А. Савичевой, Е. Соколовского, Р. Балларда, М. Унемо. — СПб., Н-Л, 2012. — 287 с.
339. *Mehta S.D.* Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacteria vaginosis outcomes in women // *Sex. Transm. Dis.* 2012;39:822–830. PMID:23007709. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e3182631d89>.
340. *Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Danielewski J.A. et al.* Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples — a pilot study // *PLoS One* 2018;13:e0190199. PMID:29293559. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190199>.
341. *Schwebke J.R., Lensing S.Y., Lee J. et al.* Treatment of male sexual partners of women with bacterial vaginosis (BV): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Epub December 31, 2020. PMID: 33383580.
342. *Toh E., Xing Y., Gao X. et al.* Sexual behavior shapes male genitourinary microbiome composition // *Cell. Reports Medicine* 4, 100981, March 21, 2023 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.100981>
343. Трizza Е.Ю., Каюмов А.Р. Влияние *in vitro* изолированного и сочетанного с антибактериальными средствами применения

- бовгиалуронидазы азоксимер на целостность бактериальной биопленки и жизнеспособность микроорганизмов // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020.83(2):38–44.
344. Gatina A., Trizna E., Kolesnikova A. et al. The Bovhyaluronidase Azoximer (Longidaza®) Disrupts Candida albicans and Candida albicans-Bacterial Mixed Biofilms and Increases the Efficacy of Antifungals. *Medicina* 2022,58(12),1710. <https://doi.org/10.3390/medicina58121710>.
345. Bacterial Mixed Biofilms and Increases the Efficacy of Antifungals. *Medicina* 2022,58,1710.
346. Крутова В.А., Болотова Е.В., Дудникова А.В. и др. Опыт лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста // Врач. 2022.33(8):62–66.
347. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R // *Lancet Infect. Dis.* 2018 Nov;18(11):e339–e347.
348. Sustr V., Foessleitner P., Kiss H., Farr A. Vulvovaginal Candidosis: Current Concepts, Challenges and Perspectives // *J. Fungi (Basel)*. 2020 Nov 7;6(4):267. doi: 10.3390/jof6040267.
349. Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., Henriques M., Azeredo J., Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors // *Crit. Rev. Microbiol.* 2015;42:905–927.
350. Zangl I., Beyer R., Pap I.J., Strauss J. et al. Human Pathogenic Candida Species Respond Distinctively to Lactic Acid Stress // *J. Fungi (Basel)*. 2020 Dec 8;6(4):348. doi: 10.3390/jof6040348. PMID: 33302409; PMCID: PMC7762603.
351. Farr A., Effendy I., Frey Tirri B., Hof H. et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k) // *Mycoses*. 2021 Jun;64(6):583–602. doi: 10.1111/myc.13248. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33529414; PMCID: PMC8248160.
352. Tafazoli M., Gholami M., Mohebbi-Dehnavi Z., Shaghaghi F., Kamali Z. Determining the frequency of Candida species in women with candidal vaginal infection frequency of Candida species in women with candida vaginal infection // *J. Educ. Health Promot.* 2021 Dec 31;10:481. doi: 10.4103/jehp.jehp_1334_20. PMID: 35233428; PMCID: PMC8826783.
353. Zangl I., Beyer R., Pap I.J., Strauss J., Aspöck C., Willinger B., Schüller C. Human Pathogenic Candida Species Respond Distinctively to Lactic Acid Stress // *J. Fungi (Basel)*. 2020 Dec 8;6(4):348. doi: 10.3390/jof6040348. PMID: 33302409; PMCID: PMC7762603.

354. *R A.N., Rafiq N.B.* Candidiasis. 2022 Feb 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32809459.
355. *de Leon E.M., Jacober S.J., Sobel J.D., Foxman B.* Prevalence and risk factors for vaginal *Candida* colonization in women with type 1 and type 2 diabetes // *BMC Infect. Dis.* 2002;2:1.
356. *Farr A., Effendy I., Frey Tirri B., Hof H. et al.* Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k) // *Mycoses.* 2021 Jun;64(6):583–602. doi: 10.1111/myc.13248. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33529414; PMCID: PMC8248160.
357. *Dan M., Poch F., Levin D.* High rate of vaginal infections caused by non-*C. albicans* *Candida* species among asymptomatic women // *Med. Mycol.* 2002;40:383–386. doi: 10.1080/mmy.40.4.383.386.
358. Юнусова Е.И., Юсупова Л.А., Гараева З.Ш., Мавлютова Г.И., Галиева Л.Р. Урогенитальный кандидоз: современное состояние проблемы // *Лечащий врач.* 2019.9:14–17.
359. *Rodríguez-Cerdeira C., Martínez-Herrera E., Carnero-Gregorio M. et al.* Pathogenesis and Clinical Relevance of *Candida* Biofilms in Vulvovaginal Candidiasis // *Front Microbiol.* 2020;11:544480. Published 2020 Nov 11. doi:10.3389/fmicb.2020.544480.
360. *Bitew A., Abebaw Y.* Vulvovaginal candidiasis: species distribution of *Candida* and their antifungal susceptibility pattern // *BMC Women's Health.* 2018 Jun 15;18(1):94. doi: 10.1186/s12905-018-0607-z. PMID: 29902998; PMCID: PMC6003188.
361. *Pristov K.E., Ghannoum M.A.* Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide // *Clin. Microbiol. Infect.* 2019 Jul;25(7):792–798. doi: 10.1016/j.cmi.2019.03.028. Epub 2019 Apr 6. PMID: 30965100.
362. *Lohse M.B., Gulati M., Johnson A.D., Nobile C.J.* Development and regulation of single- and multi-species *Candida albicans* biofilms // *Nat. Rev. Microbiol.* 2018 Jan;16(1):19–31. doi: 10.1038/nrmicro.2017.107. Epub 2017 Oct 3. PMID: 29062072; PMCID: PMC5726514.
363. *Rodríguez-Cerdeira C., Martínez-Herrera E., Carnero-Gregorio M. et al.* Pathogenesis and Clinical Relevance of *Candida* Biofilms in Vulvovaginal Candidiasis. // *Front Microbiol.* 2020;11:544480. Published 2020 Nov 11. doi:10.3389/fmicb.2020.544480.
364. *Mohammadi F., Hemmat N., Bajalan Z., Javadi A.* Analysis of Biofilm-Related Genes and Antifungal Susceptibility Pattern of Vaginal *Candida albicans* and Non-*Candida albicans* Species // *Biomed*

- Res. Int. 2021 May 28;2021:5598907. doi: 10.1155/2021/5598907. PMID: 34136569; PMCID: PMC8179781.
365. *Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A. et al.* Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 // MMWR Recomm. Rep. 2021;70(4):1–187. Published 2021 Jul 23. doi:10.15585/mmwr.rr7004a1.
366. *Li J., Fan S.R., Liu X.P. et al.* Biased genotype distributions of *Candida albicans* strains associated with vulvovaginal candidosis and candidal balanoposthitis in China // Clin Infect Dis. 2008;47(9):1119–1125.
367. *Ge S.H., Xie J., Xu J., Li J., Li D.M., Zong L.L., Zheng Y.C., Bai F.Y.* Prevalence of specific and phylogenetically closely related genotypes in the population of *Candida albicans* associated with genital candidiasis in China // Fungal Genet. Biol. 2012 Jan;49(1):86–93. doi: 10.1016/j.fgb.2011.10.006. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22079546.
368. *Apalata T., Longo-Mbenza B., Sturm A., Carr W., Moodley P.* Factors associated with symptomatic vulvovaginal candidiasis: A study among women attending a primary healthcare clinic in Kwazulu-Natal, South Africa // Ann. Med. Health Sci. Res. 2014;4:410–416. doi: 10.4103/2141-9248.133470.
369. *Lourenco A., Pedro N.A., Salazar S.B., Mira N.P.* Effect of Acetic Acid and Lactic Acid at Low pH in Growth and Azole Resistance of *Candida albicans* and *Candida glabrata* // Front. Microbiol. 2018;9:3265. doi: 10.3389/fmicb.2018.03265.
370. *Guinan J., Wang S., Hazbun T.R., Yadav H., Thangamani S.* Antibiotic-induced decreases in the levels of microbial-derived short-chain fatty acids correlate with increased gastrointestinal colonization of *Candida albicans* // Sci. Rep. 2019;9:8872. doi: 10.1038/s41598-019-45467-7.
371. *Zhang X., Essmann M., Burt E.T., Larsen B.* Estrogen effects on *Candida albicans*: A potential virulence-regulating mechanism // J. Infect. Dis. 2000;181:1441–1446. doi: 10.1086/315406.
372. *Van Ende M., Wijnants S., Van Dijk P.* Sugar Sensing and Signaling in *Candida albicans* and *Candida glabrata* // Front. Microbiol. 2019;10:99. doi: 10.3389/fmicb.2019.00099.
373. *Vitali B., Pugliese C., Biagi E., Candela M. et al.* Dynamics of vaginal bacterial communities in women developing bacterial vaginosis, candidiasis, or no infection, analyzed by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and real-time PCR // Appl. Environ. Microbiol. 2007;73:5731–5741. doi: 10.1128/AEM.01251-07.

374. *Rosati D., Bruno M., Jaeger M., Ten Oever J., Netea M.G.* Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective // *Microorganisms*. 2020 Jan 21;8(2):144. doi: 10.3390/microorganisms8020144. PMID: 31972980; PMCID: PMC7074770.
375. *Веселов А.В.* Системные антимикотики: состояние и перспективы // *Клиническая микробиология, антимикроботерапия и химиотерапия*. 2007.9(1): 73–80.
376. *Hilton E., Chandrasekaran V., Rindos P., Isenberg H.D.* Association of Recurrent Candidal Vaginitis with Inheritance of Lewis Blood Group Antigens // *J. Infect. Dis.* 1995;172:1616–1619. doi: 10.1093/infdis/172.6.1616.
377. *Sustr V, Foessleitner P, Kiss H, Farr A.* Vulvovaginal Candidosis: Current Concepts, Challenges and Perspectives // *J. Fungi (Basel)*. 2020 Nov 7;6(4):267. doi: 10.3390/jof6040267. PMID: 33171784; PMCID: PMC7712750.
378. *Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG.* Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Immunological Perspective // *Microorganisms*. 2020 Jan 21;8(2):144. doi: 10.3390/microorganisms8020144.
379. *Patel D.A., Gillespie B., Sobel J.D., Leaman et al.* Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: Results of a prospective cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004;190:644–653. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.027.
380. *Sobel J.D., Faro S., Force R.W. et al.* Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998;178:203–211.
381. *Workowski K.A., Bolan G.A.*; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015 // *MMWR Recomm Rep*. 2015 Jun 5;64(RR-03):1–137.
382. *Denning D.W., Kneale M., Sobel J.D., Rautemaa-Richardson R.* Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review // *Lancet Infect Dis* 2018;18:e339–47. 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
383. Ведение больных с инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. — М.: Деловой экспресс, 2012;112.
384. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. Российское общество дерматовенерологов и косметологов.

- Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. 5-е изд., перераб. и доп. — М.: Деловой экспресс, 2016. — 768 с.
385. Савичева А.М., Кисина В.И., Соколовский Е.В. и др. Кандидозный вульвовагинит: Методические рекомендации для врачей. — СПб.: Н-Л, 2009. — 88 с.
386. Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков. — СПб., МАПО, 2009. — 60 с.
387. Donders G.G. et al. Self-elimination of risk factors for recurrent vaginal candidosis // *Mycoses*. 2009;54:39–45.
388. Rex J., Walsh T., Sobel J. et al. Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis // *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30:662–678.
389. Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Дуб Н.В., Меньшикова Н.С. Опыт применения ломексина в лечении больных с острым вульвовагинальным кандидозом // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. 2012.4:76–80.
390. Лавров А.А., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Опыт применения фентиконазола при лечении кандидозного вульвовагинита в постменопаузе // *Клиническая дерматология и венерология*. 2014.4:61–62.
391. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бурденко М.В. Оценка эффективности пролонгированного применения фентиконазола у пациенток с хроническим рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом. // *Акушерство и гинекология*. 2024.1:130–139. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.30>.
392. Байрамова Г.Р., Савичева А.М., Тапильская Н.И. и соавт. Эффективность и безопасность применения препарата фентиконазола в терапии неосложненного вульвовагинального кандидоза // *Акушерство и гинекология*. 2023.5:124–131. URL: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.134>.
393. Ткаченко Л.В., Углова Н.Д., Свиридова Н.И., Складановская Т.В. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018.2:58–64.
394. Дмитрук В.С., Денисов А.А., Лушикова П.А. Современные возможности эффективного комбинированного лечения вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2018.17(4):65–70. <https://doi.org/10.17116/klinderma20181704165>.

395. *Shahid Z., Sobel J.D.* Reduced fluconazole susceptibility of *Candida albicans* isolates in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: effects of long-term fluconazole therapy // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009;64:354–356. 10.1016/j.diagmicrobio.2009.03.021.
396. *Marchaim D., Lemanek L., Bheemreddy S., Kaye K.S., Sobel J.D.* Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis // *Obstet. Gynecol.* 2012;120:1407–1414. 10.1097/AOG.0b013e31827307b2.
397. *Shahid Z., Sobel J.D.* Reduced fluconazole susceptibility of *Candida albicans* isolates in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: effects of long-term fluconazole therapy. // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2009 Jul; 64(3):354–356.
398. *Sherrard J., Donders G., White D.* European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge // *Int. J. of STD & AIDS.* 2011;22:421–429.
399. *Аполихина И.А., Саидова А.С., Баранов И.И.* Применение нового комбинированного препарата для местного применения (метронидазол + хлорамфеникол + натамицин + гидрокортизона ацетат) для лечения вагинитов различной этиологии // *Акушерство и гинекология.* 2020.7:143–150 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.7.143-150>.
400. *Аполихина И.А., Гущин А.Е., Эфендиева З.Н., Тюленев Ю.А.* Возможности антимикробной терапии заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей: результаты многоцентровой наблюдательной программы «Перспект» // *Акушерство и гинекология.* 2021.12:167–176. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.12.167-176>
401. *Bohbot J.M., Goubard A., Aubin F. et al.* PRISM study: Comparison of a nystatin-neomycin-polymyxin B combination with miconazole for the empirical treatment of infectious vaginitis // *Med. Mal. Infect.* 2019 May;49(3):194–201. doi: 10.1016/j.medmal.2019.01.011. Epub 2019 Feb 18. PMID: 30792037.
402. *Аполихина И.А., Рахматулина М.Р., Припутневич Т.В., и соавт.* Систематический обзор эффективности и безопасности применения нифуратела у женщин с заболеваниями, сопровождающимися патологическими выделениями из половых путей // *Акушерство и гинекология.* 2023.11:48–58.
403. *Crouss T., Sobel J.D., Smith K., Nyirjesy P.* Long-term outcomes of women with recurrent vulvovaginal candidiasis after a course

- of maintenance antifungal therapy // *J. Low. Genit. Tract. Dis.* 2018;22:382–386. 10.1097/LGT.0000000000000413.
404. *Kennedy M.A., Sobel J.D.* Vulvovaginal candidiasis caused by non-albicans *Candida* species: new insights // *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2010;12:465–470. 10.1007/s11908-010-0137-9.
405. *Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н.* Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. — М., 2002. — 350 с.
406. *Schwebke J.R.* Abnormal vaginal flora as a biological risk factor for acquisition of HIV infection and sexually transmitted diseases // *J. Infect. Dis.* 2005;192:1315–1317.
407. *Sobel J.D., Chaim W., Nagappan V., Leaman D.* Treatment of vaginitis caused by *Candida glabrata*: use of topical boric acid and flucytosine // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003;189:1297–300. 10.1067/S0002-9378(03)00726-9.
408. *Iavazzo C., Gkegkes I.D., Zarkada I.M., Falagas M.E.* Boric acid for recurrent vulvovaginal candidiasis: the clinical evidence // *J. Women's Health (Larchmt)*. 2011 Aug;20(8):1245–1255.
409. *Sherrard J., Donders G., White D.* European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge // *Int. J. of STD & AIDS.* 2011;22:421–429.
410. Интернет-ресурс <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8344968/>
411. *Mølgaard-Nielsen D., Svanström H., Melbye M., Hviid A., Pasternak B.* Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth // *JAMA* 2016;315:58–67.
412. *Bérard A., Sheehy O., Zhao J.P. et al.* Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies // *CMAJ* 2019;191:E179–87.
413. *Логутова Л.С., Новикова С.В.* Лечение кольпитов различной этиологии препаратом тержинал при беременности // *Практикующий врач.* 2004.3:45–46.
414. *Кира Е.Ф., Симчера И.А.* Бактериальный вагиноз и урогенитальный кандидоз у беременных. Лечение тержиналом // *Журнал акушерства и женских болезней.* 1998.3–4:69–73.
415. *He W., XueXue H., GuiQuing L.* Efficacy and safety of Honghefujie lotion plus Nifuratel nysfungin vaginal soft capsules for *Candida* vaginitis in pregnant women // *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China.* 2015;15(3):306–308.

416. *Ruochun T., Qingcha L.* The study of nifuratel-nystatin vaginal suppositories used in pregnant women with vulvovaginal candidiasis // *Guang. Med. J.* 2008; 04:56–57.
417. Derrick Soong Adrienne Einarson RN Vaginal yeast infections during pregnancy // *Canadian Family Physician • Le Médecin de famille canadien*. VOL 55: MARCH • MARS 2009 P. 255–256.
418. *Balkus J.E., Richardson B.A., Mochache V. et al.* A prospective cohort study comparing the effect of single-dose 2 g metronidazole on *Trichomonas vaginalis* infection in HIV-seropositive versus HIV-seronegative women // *Sex. Transm. Dis.* 2013;40:499–505. 10.1097/OLQ.0b013e31828fce34.
419. *Ohmit S.E., Sobel J.D., Schuman P. et al.* HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Longitudinal study of mucosal *Candida* species colonization and candidiasis among human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women // *J. Infect. Dis.* 2003;188:118–127. 10.1086/375746.
420. *Duerr A., Heilig C.M., Meikle S.F. et al.* HER Study Group. Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: risk factors and severity // *Obstet. Gynecol.* 2003;101:548–556. 10.1097/00006250-200303000-00022.
421. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, AIDSinfo. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>.P
422. *Sobel J.* Vulvovaginal candidosis // *Lancet.* 2007;369:1961–1971.
423. *Vicariotto F., Del Piano M., Mogna L., Mogna G.* Effectiveness of the association of 2 probiotic strains formulated in a slow release vaginal product, in women affected by vulvovaginal candidiasis: a pilot study // *J. Clin. Gastroenterol.* 2012 Oct;46 Suppl:S73–80. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182684d71. PMID: 22955364.
424. *Borges S., Silva J., Teixeira P.* The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014 Mar;289(3):479–489. doi: 10.1007/s00404-013-3064-9. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24170161.
425. *Nivoliez A., Camares O., Paquet-Gachinat M., Borne S., Forestier C., Veisseire P.* Influence of manufacturing processes on in vitro properties of *Lactobacillus rhamnosus* Lcr-35 // *J. Biotechnology.* 2012;160:236–241. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2012.04.005>.

426. *Paniagua A.L., Correia A.F., Pereira L.C., de Alencar B.M. et al.* Inhibitory effects of *Lactobacillus casei* Shirota against both *Candida auris* and *Candida* spp. isolates that cause vulvovaginal candidiasis and are resistant to antifungals // *BMC Complement Med. Ther.* 2021 Sep 23;21(1):237. doi: 10.1186/s12906-021-03405-z. PMID: 34556109; PMCID: PMC8461885.
427. Манухин И.Б., Абашова Е.И., Базина М.И. и соавт. Лактобактерии LCR35 для профилактики вульвовагинального кандидоза // *Акушерство и гинекология*. 2018.12:104–112.
428. *De Alberti D., Russo R., Terruzzi F., Nobile V., Ouwehand A.C.* *Lactobacilli* vaginal colonisation after oral consumption of *Respecta* complex: a randomised controlled pilot study // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2015.292:861–867. 10.1007/s00404-015-3711-4.
429. Климко Н.Н. и др. Российские национальные рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии». — М., 2010. — 92 с.
430. *Narayanan S., Chua J.V., Baddley J.W.* COVID-19 associated *Mucormycosis* (CAM): risk factors and mechanisms of disease // *Clin. Infect. Dis.* 2021 Aug 22:ciab726. doi: 10.1093/cid/ciab726. Epub ahead of print. PMID: 34420052; PMCID: PMC8499811.
431. *Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E. et al.* Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2002;109:34.
432. *Dermendjiev T., Pehlivanov B., Hadjieva K., Stanev S.* Epidemiological, clinical and microbiological findings in women with aerobic vaginitis // *Akush Ginekol (Sofia)*. 2015;54(9):4–8.
433. *Krauss-Silva L., Almada-Horta A., Alves M. B. et al.* Basic vaginal pH, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: prevalence in early pregnancy and risk of spontaneous preterm delivery, a pro-spective study in a low socioeconomic and multiethnic South American population // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:107. Published online 2014 Mar 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-107>.
434. *Rumyantseva T.A., Bellen G., Savochkina Y.A. et al.* Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016.
435. Кура Е.Ф., Гайкукиева Р.А., Беженарь В.Ф. и др. Многоцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов полижинакс и тержинал при лечении аэробного вагинита // *Гинекология*. 2009.11(1):13–17.

436. *Furneri P.M., Mangiafico A., Giummarra V., Roccasalva L.S., Tempera G.* In vitro susceptibilities to various antibiotics of *Lactobacillus* spp. isolated from vagina. Abstr 108th General Meet American Society for Microbiology (Washington, ASM). 2008;1-5, abstr A-022.
437. *Tempera G.P., Furneri M.* Management of Aerobic vaginitis // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010;70:244–249.
438. *Sullivan A., Edlund C., Nord C.E.* Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora // *Lancet Infect. Dis.* 2001;1:101.
439. *Tempera G., Abbadessa G., Bonfiglio G. et al.* Topical kanamycin: an effective therapeutic option in aerobic vaginitis // *J. Chemother.* 2006;18:409.
440. *Abad C.L., Safdar N.* The role of lactobacillus probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections — a systematic review // *J. Chemother.* 2009;21:243.
441. *Sobel J.D., Reichman J., Misra D. et al.* Prognosis and treatment of desquamative inflammatory vaginitis // *Obstet. Gynecol.* 2011;117:850–855.
442. *Qian Liang, Nan Li, Shurong Song, Aihua Zhang et al.* High-dose nifuratel for simple and mixed aerobic vaginitis: A single-center prospective open-label cohort study // *The J. of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2016;42:1354–1360. <https://doi.org/10.1111/jog.13052>.
443. *Mason M.J., Winter A.J.* How to diagnose and treat aerobic and desquamative inflammatory vaginitis // *Sex. Transm. Infect.* 2017;93: 8–10.
444. *Купа Е.Ф., Савичева А.М.* Обзор международных и российских научных данных об использовании Полижинакса для лечения и профилактики неспецифического (аэробного), кандидозного и смешанного вагинитов // *Рос. вестник акушера-гинеколога* 2018.2:52–64. <https://doi.org/10.17116/rosakush201818252-64>.
445. Sexually transmitted and blood-borne infections: Guides for health professionals. Интернет-ресурс: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/sexually-transmitted-infections.html>
446. *Golightly P., Kearney L.* Metronidazole — is it safe to use with breast feeding? — United Kingdom National Health Service (UKMI). 2012.

447. Бобо Ж.М., Губар А., Обэн Ф., Мас Я., Коатантьек Э., Люка Н., Верьер Ф. Исследование PRISM: сравнение комбинации нистатин-неомицин-полимиксин В с миконазолом для эмпирического лечения инфекционного вагинита // Медицина и инфекционные болезни. 2019.49.3:194–201.
448. Mian D.B., Loué V.A.S., Angoi A.V., Yao A., Sofia A., N'guessan K. *et al.* Efficacy of ternidazole-neomycin sulfate-nystatin and prednisolone association in syndromic management of vaginitis in low and middle incomes countries // Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2022;11:670–675.
449. Ульянова И.О., Макаренко Т.А., Кузнецова Д.Е. Опыт применения комбинированного препарата местного действия, содержащего тернидазол, в лечении бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. 2020.2:174–177.
450. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р. и др. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клиничко-лабораторная эффективность // Гинекология. 2013.15.4:24–29.
451. Калугина Л.В., Татарчук Т.Ф., Шакало И.Н., Герман Д.Г. Неспецифический вульвовагинит смешанной этиологии: местное лечение — терапия выбора // Репродуктивная эндокринология. 2016.1(27):94–100.
452. Сидорова И.С., Боровкова Е.А. Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2007.7.3:63–66.
453. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р., Донников А.Е., Уруймагова А.Т. Эффективность и приемлемость системной энзимотерапии в комплексном лечении вульвовагинита, вызванного условно-патогенными микроорганизмами. Результаты рандомизированного исследования // Гинекология. 2024.26(3):1–9. doi: 10.26442/20795696.2024.3.20286.
454. Пестрикова Т.Ю., Молодцова Л.Ю. Принципы терапии бактериального вагиноза и вагинального кандидоза у беременных // Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии. 2006.5.6:85–88.
455. Шалепо К.В., Спасибова Е.В., Будиловская О.В., и др. Исследование *in vitro* чувствительности биопленок к комплексу энзимов, входящих в состав препарата Вобэнзим // Анти-

- биотики и химиотерапия. 2024.69(5–6):19–27. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-19-27>. EDN: SRRBKQ.
456. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Изучение влияния ферментного препарата Вобэнзим на процесс формирования биопленок штаммов бактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2024.69.1–2:10–14. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-1-2-10-14>. EDN: VRVRAO.
457. Ордяниц И.М., Коган Е.А., Барабашева С.С., Молчанова О.К. Возможности системной энзимотерапии хронического эндометрита после неразвивающейся беременности // Акушерство и гинекология. 2020.12:186–193. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.12>.
458. Шатунова Е.П., Линева О.И., Каганова М.А. Иммунный профиль и оптимизация лечения больных с хроническими сальпингоофоритами // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016.6:83–88. <https://doi.org/rosakush201616683-88>.
459. Куприянов Ю.А., Зайцев А.В., Берников А.Н., Ходырева Л.А., Пушкарь Д.Ю. Эффективность препарата Вобэнзим в комбинированной терапии хронического бактериального простатита. Результаты систематического обзора и мета-анализа // Урологические ведомости. 2024.14.1:51–64. <https://doi.org/10.17816/uoved626639>.

СПИСОК ЭКСПЕРТОВ

**Междисциплинарного совета РОАГ, РАГИН, АММ, ЮСТИ.РУ, АСЭГ, ОФФПТ
по изданию «Клинико-методическое руководство по диагностике
и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими
выделениями из половых путей женщин»**

№ п/п	ФИО	Должность/звания	Главы
1	Серов Владимир Николаевич	Президент Общероссийской общественной организации «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ) академик Российской академии наук (РАН), д.м.н., профессор (Москва)	введение, 1–5
2	Баранов Игорь Ива- нович	Вице-президент Общероссийской общественной организации «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), д.м.н., профессор (Москва)	введение, 1–5
3	Кира Евгений Федорович	Президент Общероссийской общественной организации «Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазиям» (РАГИН); член президиума РОАГ; заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, академик Российской академии естественных наук (РАЕН), д.м.н., профессор (Москва)	введение, 1–5
4	Припутневич Татьяна Вале- рьевна	Председатель правления Ассоциации медицинских микробиологов (АММ), директор института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой медицинской микробиологии имени академика З.В. Ермольевой ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный специалист по медицинской микробиологии Минздрава России, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор (Москва)	1–5

5	Гомберг Михаил Алек- сандрович	Президент Гильдии специалистов по ИППП «ЮСТИ.РУ», д.м.н., профессор; член Национального альянса дерматологов и косметологов (Москва)	3–5
6	Аполихина Инна Анато- льевна	Президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии (АСЭГ); заведующий отделением эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); профессор кафедры акушерства и гинекологии факультета профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)	4, 5
7	Артымук Наталья Вла- димировна	заведующий кафедрой акушерства и гинекологии имени проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии и репродуктивному здоровью женщин в СФО, д.м.н., профессор (Кемерово)	4, 5
8	Байрамова Гюльдана Рауфовна	Заведующий научно-поликлиническим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», д.м.н., заслуженный врач РФ; профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России; профес-сор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)	4, 5
9	Беженарь Виталий Федорович	Заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. Академика И.П. Павлова, главный акушер-гинеколог Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)	4, 5
10	Белокрини- цкая Татьяна Евгеньевна	Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета ДПО ФГБУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству, гинекологии и репродуктивному здоровью женщин в ДВФО, д.м.н., профессор (Чита)	4, 5
11	Ворошилина Екатерина Сергеевна	Заведующий кафедрой медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики Института профилактической медицины ФГБОУ ВО «Уральский ГМУ» Минздрава России, заведующая отделением лабораторной диагностики МЦ «Гармония», д.м.н., профессор (Екатеринбург)	2

12	Зароченцева Нина Викто- ровна	заместитель директора по научной работе МОНИИАГ, д.м.н., профессор (Москва)	4, 5
13	Колсанова Анна Влади- мировна	доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии института Педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара)	4, 5
14	Муравьева Вера Васи- льевна	старший научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии отдела молекулярной микробиологии и биоинформатики института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.б.н. (Москва)	2
15	Прилепская Вера Нико- лаевна	руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАЕН; президент Российского общества по контрацепции, президент международной ассоциации по патологии шейки матки и кольпоскопии (Москва)	4, 5
16	Савичева Алевтина Михайловна	заведующая отделом медицинской микробиологии; заведующая лабораторией клинической микробиологии ФГБНУ «НИИАГиР им. Д.О. Отта»; заведующая кафедрой Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ СПб ГПМУ МЗ РФ, д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор (Санкт-Петербург)	2
17	Чернова Надежда Ивановна	руководитель отдела аногенитальных дерматозов и инфекций передаваемых преимущественно половым путем Государственного бюджетного учреждения здравоохра- нения «Московского научно-практического цен- тра дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, член Национального альянса дермато-венероло- гов и косметологов (Москва)	3
18	Ших Евгения Валерьевна	Директор института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздра- ва России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевти- ки внутренних болезней, вице-президент общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализиро- ванной терапии, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Москва)	3–5

Научное издание

**КЛИНИКО-МЕТОДИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ
ВЫДЕЛЕНИЯМИ ИЗ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ ЖЕНЩИН**

Под редакцией Е.Ф. Кира

Издание 3-е, исправленное и дополненное

Главный редактор *А.С. Петров*
Макет и верстка *М.Г. Аввакумов*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.008014.07.09 от 08.07.2009 г.
Подписано в печать 04.08.2025. Формат 60 × 90/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 12,5 печ. л. Тираж 2025 экз. Заказ №

ООО «Медицинское информационное агентство»
108811, Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1
Тел./факс: (499) 245-45-55
E-mail: miapubl@mail.ru <http://www.medagency.ru>
Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Отпечатано в ООО «Компания ПОЛИГРАФМАСТЕР»
125130, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28

ISBN 978-5-907098-75-6



9 785907 098756